

LAWYERS' AND MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU, INC.
Legal, Financial, Scientific, Technical and Patent Translations
11 BROADWAY
NEW YORK, NY 10004



Certificate of Accuracy

TRANSLATION
From Japanese into English

STATE OF NEW YORK *{ s.s. }*
COUNTY OF NEW YORK

On this day personally appeared before me Elisabeth A. Lucas
who, after being duly sworn, deposes and states:

That he is a translator of the Japanese and English languages by profession and as such connected with the **LAWYERS' & MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU**;

That he is thoroughly conversant with these languages;

That he has carefully made the attached translation from the original document written in the Japanese language; and

That the attached translation is a true and correct English version of such original, to the best of his knowledge and belief.

**SUBSCRIBED AND SWORN TO BEFORE ME
THIS**

Susan Tapley
SEP 11 2006
Susan Tapley
Notary Public, State of New York
No. 01TA4999804
Qualified in Queens County
Certificate filed in New York County
and Kings County
Commission Expires July 27, 2006

Applicants: Douglas J. M. Allen et al.
Serial No. : Not Yet Known
Filed : Herewith
Exhibit 10

Japanese Unexamined Patent Application Laid Open H6-73025

(Page 1 and Tables I, II, III and IV only)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) Laid Open Patent Application Gazette (A)

(11) Laid Open Patent Application H6-73025

(43) Date Laid Open: March 15 1994

(51) Int. Cl ⁵	Recog. Code	File No.	FI	Tech. Disp. Loc.
C 07 D 239/94		8615-4C		
A 61 K 31/505	ADU	9360-4C		

Request for Examination: Not yet requested

Number of Claims: Eighteen

Number of Pages in the Japanese Text: Fifty one

(21) Application Number: H5-26577

(22) Date of Application: February 16 1993

(31) Priority Claim Number: 9213572.2

(32) Priority Date: June 26 1992

(33) Country of the Priority Claim: England (GB)

(31) Priority Claim Number: 9223735.3

(32) Priority Date: November 12 1992

(33) Country of the Priority Claim: England (GB)

(71) Applicant: 593005116

Zeneca Limited

Imperial Chemical House, 9 Millbank, London SW1B 3JF, England

(74) Agent: Patent Attorney T. Yano (and 1 other)

(72) Inventor: Andrew John Barker

Alderley Park (No number), Macclesfield, Cheshire, England

(54) Title of the Invention: Quinazoline derivatives, a method for their production, and pharmaceutical preparations containing said quinazoline derivatives for obtaining an anti-cancer effect

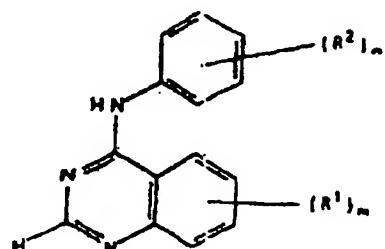
(57) Abstract (Amended)

Purpose

To provide quinazoline derivatives which have a wide range of anti-cancer properties.

Constitution:

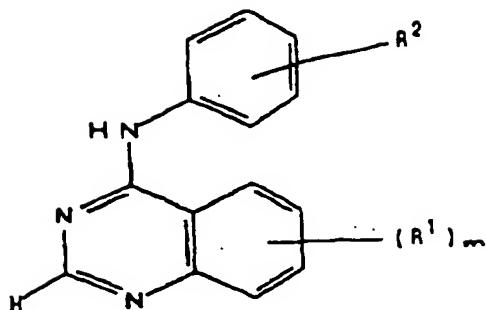
Quinazoline derivatives which can be represented by the formula indicated below, and pharmacologically permissible salts thereof, a method for their



production, and pharmaceutical preparations containing said quinazoline derivatives which have an anti-cancer effect.

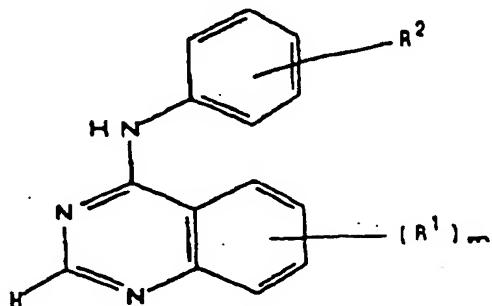
(In this formula R¹ and R² are OH, NH₂ and the like, m is 1, 2 or 3 and n is 1 or 2)

Table I



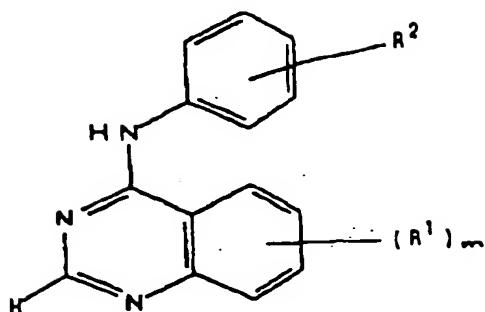
Example 2 Compound Number	(R ¹) _m	(R ²) _n	Melting Point (°C)
1	6,7-dimethoxy	3'-chloro	245-247
2 ^a	6,7-dimethoxy	3'-bromo	> 250 (d)
3 ^b	6,7-methylenedioxy	3'-methyl	> 280
4 ^c	7-methoxy	3'-methyl	232-233
5 ^d	7-methoxycarbonyl	3'-methyl	206-211

Table II



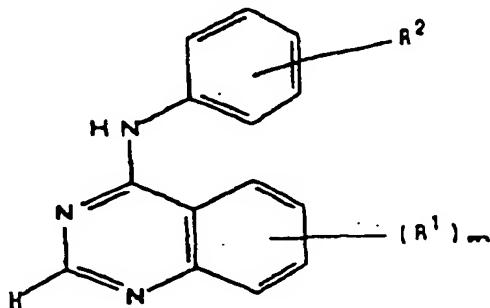
Example 6 Compound Number	(R ¹) _m	(R ²) _n	Melting Point (°C)
1 ^a	6,7-dimethoxy	3'-trifluoromethyl	261-262
2 ^b	6,7-dimethoxy	4'-fluoro-3'-trifluoromethyl	260-261
3 ^c	6,7-dimethoxy	4'-fluoro	227-230
4 ^{d,e}	6,7-dimethyl	3'-methyl	263-272
5 ^{d,f}	6,7-dimethyl	3'-chloro	-
6 ^g	6-dibromomethyl	3'-methyl	247-252

Table III



Example 34 Compound Number	(R ¹) _m	(R ²) _n	Melting Point (°C)
1 ^a	6-methoxy	3'-methyl	236-240
2 ^b	6-methoxy	3'-chloro	261-265
3 ^c	6-hydroxy	3'-methyl	150-156
4 ^d	6-trifluoromethyl	3'-methyl	> 300
5 ^e	6,7-dimethoxy	3'-chloro-4'-fluoro	> 240
6 ^f	6,7-dimethoxy	3'-chloro-4'-cyano	> 240
7 ^g	6,7-dimethoxy	3',4'-dichloro	> 240
8 ^h	6,7-dimethoxy	3'-nitro	> 240
9 ⁱ	6,7-dimethoxy	Hydrogen	234-236
10 ^j	6,7-dimethoxy	4'-chloro-3'-nitro	> 240
11 ^k	6,7-dimethoxy	4'-fluoro-3'-nitro	> 240

Table IV



Example 73 Compound Number	(R ¹) _m	(R ²) _n	Melting Point (°C)
1 ^a	6,7-dimethoxy	3'-cyano	> 240
2 ^b	6,7-dimethoxy	3'-acetyl	> 240
3 ^c	6,7-dimethoxy	2',6'-difluoro	> 240
4 ^d	6-piperidino	3'-methyl	230-232

(51)Int.Cl. ⁵ C 0 7 D 239/94 A 6 1 K 31/505	識別記号 8615-4C ADU	序内整理番号 9360-4C	F I	技術表示箇所
--	------------------------	-------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数18(全51頁)

(21)出願番号 特願平5-26577
 (22)出願日 平成5年(1993)2月16日
 (31)優先権主張番号 9213572.2
 (32)優先日 1992年6月26日
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)
 (31)優先権主張番号 9223735.3
 (32)優先日 1992年11月12日
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)

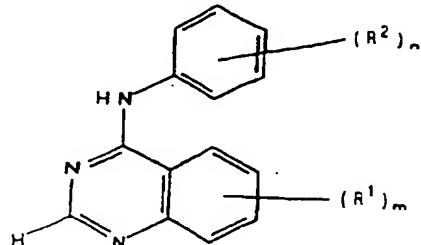
(71)出願人 593005116
 ゼネカ・リミテッド
 イギリス国ロンドン エスダブリュー1ビ
 ー3ジェイエフ, ミルバンク 9, イン
 ベリアル・ケミカル・ハウス
 (72)発明者 アンドリュー ジョン パーカー
 イギリス国 チェシャー マクレスフィー
 ルド オールグリー パーク (番地な
 し)
 (74)代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外1名)

(54)【発明の名称】キナゾリン誘導体、その製造法および該キナゾリン誘導体を含有する抗癌作用を得るための医薬調剤

(57)【要約】(修正有)

【目的】広い範囲の抗癌性の性質を有するキナゾリン誘導体。

【構成】

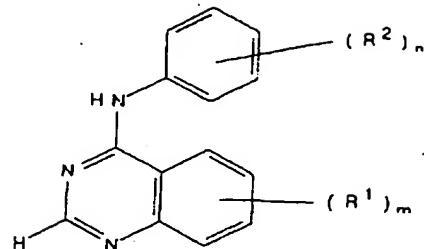


[式中、R¹、R²はOH、NH₂等であり、mは1、2または3、nは1、2を示す]で示されるキナゾリン誘導体ならびにその薬学的に認容性の塩、それらの製造方法ならびに当該キナゾリン誘導体を含有する抗癌作用を有する医薬調剤。

【特許請求の範囲】

〔請求項1〕 式1：

〔化 1 〕



[式中、mは、1、2または3を表し、R'は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル基、ヒドロキシアミノ基、C₁～C₄アルコキシアミノ基、C₁～C₄アルカノイルオキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピペラジン-1-イル基、4-C₁～C₄アルキルピペラジン-1-イル基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基(トリフルオロメチル基を除く)、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N、N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基、ピペリジノ-C₁～C₄アルキル基、ピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、4-C₁～C₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、フェノキシ-C₁～C₄アルキル基、アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、フェニルチオ-C₁～C₄アルキル基、シアノ-C₁～C₄アルキル基、フェニルチオ-C₁～C₄アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン-C₂～C₄アルキル基、アルコキシ基、

ヒドニキシ-C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルカノイルオキシ-C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁カルボキシ基、カルボキシ-C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルコキシカルボニル-C₂～C₁アルコキシ基、カルバモイル-C₂～C₁アルコキシ基、N-C₂～C₁アルキルカルバモイル-C₂～C₁アルコキシ基、N-N-ジ-C₂～C₁アルキルカルキシ基、カルバモイル-C₂～C₁アルコキシ基、アミノ-C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルキルアミノ-C₂～C₁アルコキシ基、
10 ジ-C₂～C₁アルキルアミノ-C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₁アルカノイルオキシ基、C₂～C₁アルコキシ基、C₂～C₁アルカノイルオキシ基、フェニル-C₂～C₁アルコキシ基、フェノキシ-C₂～C₁アルコキシ基、アミニノ-C₂～C₁アルコキシ基、フェニルチオ-C₂～C₁アルコキシ基、ビペリジノ-C₂～C₁アルコキシ基、モルホリノ-C₂～C₁アルコキシ基、ビペラジン-1-イル-C₂～C₁アルコキシ基、4-C₂～C₁アルキルビペラジン-1-イル-C₂～C₁アルコキシ基、ハロゲン-C₂～C₁アルキルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルカノイルオキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルコキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、カルボキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルコキシカルボニル-C₂～C₁アルキルアミノ基、カルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、N-C₂～C₁アルキルカルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、N-N-ジ-C₂～C₁アルキルカルキシ基、カルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、アミノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルキルアミノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、
20 フェノキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、フェニル-C₂～C₁アルキルアミノ基、アミニノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルカノイルオキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルコキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、カルボキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルコキシカルボニル-C₂～C₁アルキルアミノ基、カルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、N-C₂～C₁アルキルカルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、N-N-ジ-C₂～C₁アルキルカルキシ基、カルバモイル-C₂～C₁アルキルアミノ基、アミノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルキルアミノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、
30 フェノキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、ジ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルキルアミノ基、フェニル-C₂～C₁アルキルアミノ基、アミニノ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルコキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、カルボキシ-C₂～C₁アルキルアミノ基、C₂～C₁アルカノイルアミノ基、C₂～C₁アルコキシカルボニルアミノ基、C₂～C₁アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホンアミド基、3-フェニルウレイド基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-, 5-ジオキソピロリジン-1-イル基、ハロゲン-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、C₂～C₁アルコキシ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、カルボキシ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、C₂～C₁アルコキシカルボニル-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、カルバモイル-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、N-C₂～C₁アルキルカルバモイル-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、N-N-ジ-C₂～C₁アルキルカルキシ基、カルバモイル-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、アミノ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基、C₂～C₁アルキルアミノ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基またはジ-C₂～C₁アルキルアミノ基、
40 アミノ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基を表す
50 アルキル] アミノ-C₂～C₁アルカノイルアミノ基を表す

し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基またはR¹置換基中の任意のアニリノ基、フェノキシ基またはフニル基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1または2個を有してもよい；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す]で示されるキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

【請求項2】付加的にR²が、C₁～C₄アルカノイルアミノ基、ベンズアミド基またはC₁～C₄アルカノイル基であり、この場合、記載されたベンズアミド基が、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1または2個を有してもよい、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩。

【請求項3】mが1、2または3を表し、R¹が、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基（トリフルオロメチル基を除く）、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アルキル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄ア

リノ-C₁～C₄アルキル基、ビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、4-C₁～C₄アルキルビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルコキシ基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基、カルボキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキルアミノ基、カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、カルボキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、カルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、アミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基またはジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄ア

ルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基₁または2個を有していてもよく；nが、1または2を表し、R¹が、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハコゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

【請求項4】 mが、1または2を表し、R¹が、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基またはベンゼンスルホンアミド基を表し、この場合、ベンズアミド置換基およびベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基を有していてもよく；nが、1または2を表し、R²が、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリ

ノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

【請求項5】 mが、1、2または3を表し、R¹が、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、ウレイド基、メトキシカルボニル基、ニトキシカルボニル基、ヒドロキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、ニチル基、ニトロ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、メチルアミノ基、ニチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、メチルチオ基、ニチルチオ基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、メトキシメチル基、ビペリジノメチル基、モルホリノメチル基、ビペラジン-1-イルメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、2-ヒドロキシエチルチオメチル基、アニリノメチル基、フェニルチオメチル基、シアノメチル基、2-ブロモエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-エトキシプロポキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-メトキシアセトキシ基、ベンジルオキシ基、2-アニリノエトキシ基、2-ビペリジノエトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-(ビペラジン-1-イル)エトキシ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-メトキシエチルアミノ基、3-メトキシプロピルアミノ基、3-エトキシプロピルアミノ基、2-ジメチルアミノエチルアミノ基、2-ジエチルアミノエチルアミノ基、3-ジメチルアミノプロピルアミノ基、3-ジエチルアミノプロピルアミノ基、アセトアミド基、プロピオニアミド基、ベンズアミド基、3-フェニルウレイド基、2-クロロアセトアミド基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシアセトアミド基、2-メトキシアセトアミド基または2-エトキシアセトアミド基を表し；nが、1または2を表し、R²が、それぞれ独立に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、メチル基またはエチル基を表す、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩、但し、請求項1に記載された条件を前提とする。

【請求項6】 (R¹)_nが、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6,7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6,7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6,7-ジメトキシ基、6,7-ジエトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、7-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6-アミノ-7-メ

トキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6、7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソブロポキシ基、6、7-メチレンジオキシ基、6、7-エチレンジオキシ基、6-ジメチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ基、6、7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-(2-メトキシエトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)基、6、7-ジ-(2-メトキシエトキシ)基、7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ基、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ基、6-(2-メトキシニチルアミノ)基、6-アセトアミド基、6-(2-クロロアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R¹)_nが、水素原子、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3'、4'-ジクロロ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の酸付加塩、但し、請求項1に記載された条件を前提とする。

【請求項7】 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-6、7-ジメトキシキナゾリン、4-(3'、4'-ジクロロアニリノ)-6、7-ジメトキシキナゾリン、6、7-ジメトキシ-4-(3'-ニトロアニリノ)キナゾリン、6、7-ジエトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-クロロアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、6、7-エチレンジオキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-アミノ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ウレイドキナゾリンおよび6-(2-メトキシエトキシメチル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンから選択されている、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

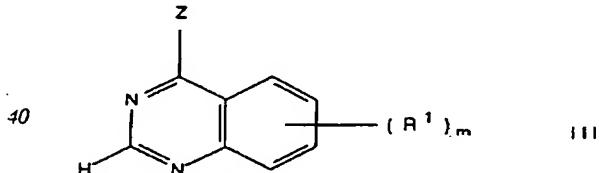
【請求項8】 (R¹)_nが、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6、7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6、7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6、7-ジメトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、7-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6-アミノ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6、7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソブロポキシ基、6、7-メチレンジオキシ基、6、7-エチ

レンジオキシ基、6-メチルアミノ基、7-メチルアミノ基、6-ジメチルアミノ基、6-アミノ-7-メチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-ブロモメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、6-メチルチオメチル基、6-ブニールチオメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ基、6、7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-(2-ブロモエトキシ)基、6-(2-メトキシニトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシニトキシ)基、6、7-ジ-(2-メトキシニトキシ)基、7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ基、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ基、6-(2-メトキシニチルアミノ)基、6-アセトアミド基、6-ベンズアミド基、6-(2-クロロアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R¹)_nが、水素原子、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3'、4'-ジクロロ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の酸付加塩、但し、請求項1に記載された条件を前提とする。

【請求項9】 6、7-ジ-(2-メトキシエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-ジメチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンおよび6-ベンズアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンから選択されている、請求項1に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

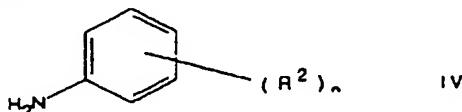
【請求項10】 請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、式III：

【化2】



〔式中、Zは、置換可能な基を表す〕で示されるキナゾリンを、式IV：

【化3】



50 で示されるアニリンと反応させ、式Iのキナゾリン誘導

体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-1】 請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹またはR²がヒドロキシ基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹またはR²がC₁～C₄アルコキシ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を分解し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-2】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹またはR²がC₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹またはR²がC₁～C₄アルキルチオ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を酸化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-3】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がアミノ基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹がニトロ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を還元し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-4】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がC₂～C₄アルカノイルアミノ基、置換C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ウレイド基、3-フェニルウレイド基またはベンズアミド基を表すかまたはR²がアセトアミド基またはベンズアミド基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹またはR²がアミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体をアシル化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-5】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製

薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がC₁～C₄アルコキシ基または置換C₁～C₄アルコキシ基を表すかまたはR²がC₁～C₄アルキルアミノ基または置換C₁～C₄アルキルアミノ基を表す式Iの化合物を製造する際には、有利に、R¹がヒドロキシ基またはアミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体をアルキル化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-6】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がカルボキシ置換基を表すかまたはカルボキシ基を含有する置換基を表す式Iの化合物の製造の際には、R¹がC₁～C₄アルコキシカルボニル置換基を表すかまたはC₁～C₄アルコキシカルボニル基を包含する置換基を表す式Iのキナゾリン誘導体を加水分解し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-7】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がアミノ置換されたC₁～C₄アルキル置換基、オキシ置換されたC₁～C₄アルキル置換基またはシアノ置換されたC₁～C₄アルキル置換基を表す式Iの化合物の製造の際には、R¹が置換可能な基を有するC₁～C₄アルキル置換基を表す式Iのキナゾリン誘導体を、有利にアミン、アルコール、チオールまたはシアン化物と反応させ；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項1-8】 抗癌作用を得るための医薬調剤において、請求項1から9までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩または4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリンおよび4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩から選択されたキナゾリン誘導体を製薬学的に認容性の希釈剤または担持剤と一緒にして含有することを特徴とする、抗癌作用を得るための医薬調剤。

50 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗癌活性を有し、その結果、ヒトまたは動物の体を治療する方法に有用であるキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩に関する。また、本発明は、記載されたキナゾリン誘導体の製造法、該キナゾリン誘導体を含有する医薬調剤およびヒトのような温血動物に抗癌作用を得るために使用する医薬品の製造での該キナゾリン誘導体の使用に関する。

【0002】

【従来の技術】癌に関する現行の治療制度の多くは、DNA合成を抑制する化合物を使用している。この種の化合物は、一般に細胞に対して毒性であるが、しかし、迅速に分裂する腫瘍細胞に対する該化合物の毒性作用は有益であるといってよい。DNA合成の抑制以外のメカニズムによって作用を示す抗癌剤への選択性試みは、癌細胞に抗する作用の向上された選択性を示すことが有用なものとされている。

【0003】近年では、細胞が、細胞のDNAの一部が癌遺伝子へ形質転換の力によって、即ち、遺伝子が、活性化して、悪性腫瘍細胞の形成を導く癌になることが見出された(Bradshaw著、Mutagenesis、1986年、第1巻、第91頁)。いくつかのこの種の癌遺伝子は、成長因子の受容体であるペプチドの生産を増大させる。その結果、成長因子受容体の複合体は、細胞中の増殖を増加させる。例えば、いくつかの癌遺伝子はチロシンキナーゼ酵素をエンコードし、しかも、特定の成長因子受容体が、チロシンキナーゼ酵素でもあることは、公知である(Yarden他著、Ann. Rev. Biochem.、1988年、第57巻、第443頁；Larsen他著、Ann. Reports in Med. Chem. 1989年、第13章)。

【0004】受容体のチロシンキナーゼは、細胞複製を生じる生化学的シグナルの伝達に重要である。該受容体のチロシンキナーゼは、細胞膜を結合し、細胞外に、表皮成長因子のような成長因子のドメインを結合と細胞内に、蛋白質中のリン酸チロシンアミノ酸に対するキナーゼとして機能し、故に、細胞増殖に影響を及ぼす部位を有する大きな酵素である。この種のキナーゼは、しばしば、乳癌(Sainsbury他著、Brit. J. Cancer、1988年、第58巻、第458頁；Guerin他著、Oncogene Res.、1988年、第3巻、第21頁)、大腸癌、直腸癌または胃癌のような胃腸系癌(Bolein他著、Oncogene Res.、1987年、第1巻、第149頁)、白血病(Konaka他著、Cell、1984年、第37巻、第1035頁)および卵巣癌、気管支癌または肺腺癌(欧州特許出願番号第0400586号明細書)のような一般のヒトの腫瘍に存在していることは、公知である。他のヒト腫瘍組織は、受容体のチロシンキナーゼ活

量について試験されているので、その広範な普及が甲状腺癌および子宮癌のような他の癌の場合に確立されることが期待される。また、チニシンキナーゼ活性が、通常、細胞中では滅多に検出されないのでに対して、悪性細胞中ではるかにしばしば検出可能であることは、公知である(Hunter著、Cell、1987年、第50巻、第823頁)。更に最近(W. J. Gullick著、Brit. Med. Bull. 1991年、第47巻、第87頁)では、チニシンキナーゼ活性を有する表皮成長因子受容体は、脳、肺扁平細胞、膀胱、胃腸、胸、頭部および頸部、食道、婦人性および甲状腺腫瘍のような数多くのヒトの癌に顕著であることが見出された。

【0005】この結果、受容体チロシンキナーゼが哺乳動物の癌細胞の成長の選択性抑制因子として有用であるべきことが認められた(Yaish他著、Science、1988年、第242巻、第933頁)。即ち、エルブスタチン(erbstatin)、つまり、受容体のチロシンキナーゼの抑制因子は、表皮成長因子(EGF)受容体のチロシンキナーゼを発現する移植されたヒトの乳癌腫の無胸腺ヌードマウス中の成長を特に弱めるが、しかし、EGF受容体のチロシンキナーゼを発現しない別の癌腫の成長には影響を及ぼさないことを実現することによって規定される(Toi他著、Eur. J. Cancer Clin. Oncol.、1990年、第26巻、第722頁)。また、ステレンの種々の誘導体は、チロシンキナーゼ抑制の性質を有し(欧州特許出願番号第0211363号明細書、同第0304493号明細書および同第0322738号明細書)、抗腫瘍剤として有用であることが記載されている。2つのこの種のステレン誘導体生体内の抑制作用は、ヌードマウスに接種されたヒトの扁平細胞癌腫の成長に抗して、実現していた(Yoneda他著、Cancer Research、1991年、第51巻、第4430頁)。その結果、受容体のチロシンキナーゼ抑制因子がヒトの癌の種々の治療に有用であることが判明するよう指摘された。種々の公知のチロシンキナーゼ抑制因子は、T. R. Burke Jr.によって、更に最近の報告中に記載されている(Drugs of the Future、1992年、第17巻、第119頁)。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、抗癌性の性質を有するキナゾリン誘導体を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】特定のキナゾリン誘導体が、その受容体のチロシンキナーゼ抑制因子の性質から生じると信じられている抗癌性の性質を有することが見出された。

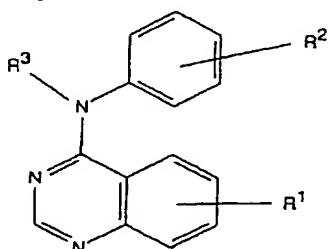
【0008】多くのキナゾリン誘導体は、既に公知であ

るが、任意のこの種のキナゾリン誘導体が受容体のチオキシンキナーゼ抑制因子の性質から生じる抗癌性の性質を有することが記載されている如何なる刊行物も知られていない。

【0009】英國特許第2033894号明細書の記載から、特定のキナゾリン誘導体が鎮痛性および抗炎症性の性質を有することは、公知である。この化合物および該化合物を含有する医薬調剤は、一般式I:

【0010】

【化4】



II

【0011】〔式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表し；R²は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を表し；R³は、水素原子またはアルキル基を表す〕によって記載されている（以下に記載）。

【0012】1つを除いて、実施例の全てまたは実施例中に記載された化合物は、R¹が水素原子以外の置換基であることを必要とする。この例外は、化合物4-(N-メチルアニリノ)キナゾリンであり、即ち、それぞれ、R¹およびR²が水素原子であり、R³がメチル基である。以下に記載されているキナゾリン誘導体は、英國特許第2033894号明細書に明確に記載された化合物の全てを含むものではない。

【0013】英國特許第2033894号明細書に記載された他の公知のキナゾリン誘導体は、化合物4-アミニノキナゾリンおよび4-アミニノ-6-クロロキナゾリンを包含し〔それぞれ、J. Org. Chem. 1976年、第41巻、第2646頁および米国特許第3985749号明細書〕、コクシジウム症の治療に公知である。

【0014】ケミカル アブストラクト、第107巻、No. 134278hの記載から、特定の4-(4'-ヒドロキシアニリノ)キナゾリン誘導体が抗不整脈性の性質について試験されたことは、公知である。化学的中間体として記載された化合物は、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリンおよび4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリンを包含する。ケミカル アブストラクト、第70巻、No. 68419uの記載から、特定の4-アミニノキナゾリン誘導体が気管支拡張性および/または低血圧症性の性質を有することは、公知である。開示されているこの種の1つの化合物は、4-アミニノ-

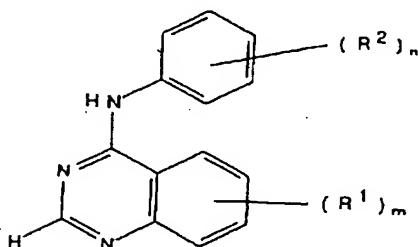
6,7-ジメトキシキナゾリンである。更に、ケミカル アブストラクト、第92巻、No. 76445uの記載から、特定の6,7,8-トリメトキシキナゾリン誘導体が抗マラリア性の性質を有することは、公知である。化学的中間体として記載された1つの化合物は、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリンである。

【0015】更に、ケミカル アブストラクト、第58巻、No. 9268の記載から、特定の4-(4'-アミニノアニリノ)キナゾリン誘導体が染料あることは、公知である。中間体として前記ケミカル アブストラクトに記載された化合物は、6-アミノ-4-(4'-アミニノアニリノ)キナゾリンである。また、J. Chem. Soc. 1962年、第4679号の記載から、4-クロロ-6-メチルキナゾリンが、アニリンと反応して4-アミニノ-6-メチルキナゾリンを生じることは、公知である。

【0016】本発明の1つの実施態様によれば、式I:

【0017】

【化5】



30
20

【0018】〔式中、mは、1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁~C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁~C₄アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-[C₁~C₄アルキル]カルバモイル基、ヒドロキシアミノ基、C₁~C₄アルコキシアミノ基、C₂~C₄アルカノイルオキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルキレンジオキシ基、C₁~C₄アルキルアミノ基、ジ-[C₁~C₄アルキル]アミノ基、ビロリジン-1-イル基、ビペリジノ基、モルホリノ基、ビペラジン-1-イル基、4-C₁~C₄アルキルビペラジン-1-イル基、C₁~C₄アルキルチオ基、C₁~C₄アルキルスルフィニル基、C₁~C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン-C₁~C₄アルキル基（トリフルオロメチル基を除く）、ヒドロキシ-C₁~C₄アルキル基、C₂~C₄アルカノイルオキシ-C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ-C₁~C₄アルキル基、カルボキシ-C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシカルボニル-C₁~C₄アルキル基、カルバモイル-C₁~C₄アルキル基、N-C₁~C₄アルキルカルバモイル-C₁~C₄アルキル基、N, N-ジ-[C₁~C₄アルキル]カルバモイ

40
50

アミノ基、フェニルチオ- $C_1\sim C_1$ 、アルキルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホニアミド基、3-フニルウレイド基、2-オキソピコリジン-1-イル基、2, 5-ジオキソピニリジン-1-イル基、ハニゲン- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルコキシ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、カルボキシ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルコキシカルボニル- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、カルバモイル- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $N-C_1\sim C_1$ 、アルキルカルバモイル- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 N 、 N -ジ- $[C_1\sim C_1$ 、アルキル]カルバモイル- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、アミノ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキルアミノ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基またはジ- $[C_1\sim C_1$ 、アルキル]アミノ- $C_1\sim C_1$ 、アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホニアミド置換基またはR¹置換基中の任意のアニリノ基、フェニオキシ基またはフェニル基は、場合によってはハロゲン置換基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキル置換基または $C_1\sim C_1$ 、アルコキシ置換基1または2個を有していてもよく；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキル基、 $C_1\sim C_1$ 、アルコキシ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキルアミノ基、ジ- $[C_1\sim C_1$ 、アルキル]アミノ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキルチオ基、 $C_1\sim C_1$ 、アルキルスルフィニル基または $C_1\sim C_1$ 、アルキルスルホニル基を表す]で示されるキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩が得られ；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

40 【0019】本発明のもう1つの実施態様によれば、前記により定義された式I(但し、付加的に、R²は、C₁～C₄アルカノイルアミノ基、ベンズアミド基またはC₁～C₄アルカノイル基であってもよく、この場合記載されたベンズアミド基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1または2個を有していてもよい)のキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩が得られる。

【0020】本発明のもう1つの実施態様によれば、式I(但し、mが1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カル

バモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N-ジ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル基、アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ハコゲン-C₁～C₄アルキル基（トリフルオロメチル基を除く）、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N、N-ジ-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジ-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、ビペリジノ-C₁～C₄アルキル基、モルホリノ-C₁～C₄アルキル基、ピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、4-C₁～C₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ基、ハロゲン-C₂～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、N、N-ジ-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、アミノ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アルコキシ基、ジ-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₂～C₄アルコキシ基、ハロゲン-C₂～C₄アルキルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、カルボキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキルアミノ基、N、N-ジ-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキル

アミノ-C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル】アミノ-C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホンアミド基、ハロゲン-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、カルボキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、カルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、N、N-ジ-C₁～C₄アルキル】カルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、アミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基またはジ-C₁～C₄アルキル】アミノ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1または2個を有していてもよく；nは、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル】アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフイニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す)のキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩が得られ；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6、7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6、7、8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6、7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

【0021】本発明のもう1つの実施態様によれば、式I(但し、mが、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル】アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフイニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジ-C₁～C₄アルキル】アミノ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基)。

$C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基またはベンゼンスルホンアミド基を表し、この場合、ベンズアミド置換基およびベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハコゲン置換基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基を有していくともよく； n は、1または2を表し、 R^2 は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を表す) のキナゾリン誘導体；またはその製薬学的に認容性の塩が得られ；但し、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする。

【0022】本明細書中で、“アルキル”という用語は、直鎖および分枝鎖状のアルキル基の2つを包含するが、個々のアルキル基、例えば“プロピル”に関しては、直鎖状のものだけが詳説される。同様の慣用表現は、他の一般用語にも当てはまる。

【0023】本発明の範囲内では、式Iのキナゾリンは、互変異性の現象を示していくともよく、本明細書中の式は、可能な互変異性形の1つだけを代表することができると理解されるものである。本発明は、抗癌活性を有する全ての互変異性形を包含すると理解されるものであり、式中に使用された互変異性形のいずれか1つだけに限定されるものではない。式Iのキナゾリンは、2位では置換されていない。このことは、特に式I中で2位の水素原子によって示される。 R^1 は、キナゾリン環のベンゾ位にのみ位置していることが理解される。

【0024】また、式Iの特定のキナゾリンは、例えば水和物形のような溶媒和並びに非溶媒和の形で存在することができるものと理解されている。本発明は、抗癌活性を有する全てのこの種の溶媒和形を包含するものと理解される。

【0025】上記の一般的な基の適当なものは、以下に記載されているものを包含する。

【0026】 R^1 または R^2 の適当なものは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基の場合には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第二ブチル基または第三ブチル基であり； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基の場合には、例えばメトキシ基、エトキシ基、ブ

コキシ基、イソブロキシ基またはブロキシ基であり； $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基の場合には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基またはプロピルアミノ基であり；ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基の場合には、例えばジメチルアミノ基、 N -エチル- N -メチルアミノ基、ジエチルアミノ基、 N -メチル- N -ブロピルアミノ基またはジブロピルアミノ基であり； $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基の場合には、例えばメチルチオ基、エチルチオ基またはブロピルチオ基であり； $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基の場合には、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基またはブロピルスルフィニル基であり； $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基の場合には、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基またはブロピルスルホニル基であり； $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基の場合には、例えばアセトアミド基、ブロピオニアミド基またはブチルアミド基である。

【0027】キナゾリン環上に存在していくてもよいそれぞれの R^1 置換基の適当なものは、例えば次のものを包含する：

$C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基の場合：メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基および第三ブロキシカルボニル基；

N - $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイル基の場合： N -メチルカルバモイル基、 N -エチルカルバモイル基および N -ブロピルカルバモイル基；

N , N -ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] カルバモイル基の場合： N , N -ジメチルカルバモイル基、 N -エチル- N -メチルカルバモイル基および N , N -ジエチルカルバモイル基；

$C_1 \sim C_4$ アルコキシアミノ基の場合：メトキシアミノ基、エトキシアミノ基およびブロポキシアミノ基；

$C_2 \sim C_4$ アルカノイルオキシシアミノ基の場合：アセトキシアミノ基、ブロピオニルオキシシアミノ基およびブチリルオキシシアミノ基；

$C_1 \sim C_4$ アルキレンジオキシ基の場合：メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基およびブロピレンジオキシ基；

4- $C_1 \sim C_4$ アルキルペラジン-1-イル基の場合：4-メチルペラジン-1-イル基および4-エチルペラジン-1-イル基；

ハロゲン- $C_1 \sim C_4$ アルキル基の場合：フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基および2-ブロモエチル基であるがトリフルオロメチル基を除く；

ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基の場合：ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基および3-ヒドロキシプロピル基；

$C_1 \sim C_4$ アルカノイルオキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基の場合：アセトキシメチル基、ブロピオニルオキシメチル

基、ブチリルオキシメチル基、2-アセトキシエチル基および3-アセトキシプロピル基；

C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基の場合：メトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基および3-メトキシプロピル基；

カルボキシ-C₁～C₄アルキル基：カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基および3-カルボキシプロピル基；

C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基の場合：メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、第三ブトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-メトキシカルボニルプロピル基および3-エトキシカルボニルプロピル基；

カルバモイル-C₁～C₄アルキル基の場合：カルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基および3-カルバモイルプロピル基；

N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキル基の場合：N-メチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-プロピルカルバモイルメチル基、1-(N-メチルカルバモイル)エチル基、1-(N-エチルカルバモイル)エチル基、2-(N-メチルカルバモイル)エチル基および3-(N-メチルカルバモイル)エチル基および3-(N-メチルカルバモイル)プロピル基；

N, N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキル基の場合：N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジエチルカルバモイルメチル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、1-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル基、1-(N, N-ジエチルカルバモイル)エチル基、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル基、2-(N, N-ジエチルカルバモイル)エチル基および3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピル基；

アミノ-C₁～C₄アルキル基の場合：アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基および3-アミノプロピル基；

C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基の場合：メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、1-メチルアミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-エチルアミノエチル基および3-メチルアミノプロピル基；

ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基の場合：ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、1-ジメチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基および3-ジメチルアミノプロピル基；

ビペリジノ-C₁～C₄アルキル基の場合：ビペリジノメチル基および2-ビペリジノエチル基；

モルホリノ-C₁～C₄アルキル基の場合：モルホリノメチル基および2-モルホリノニチル基；

ビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基の場合：ビペラジン-1-イルメチル基および2-(ビペラジン-1-イル)ニチル基；

4-C₁～C₄アルキルビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基の場合：4-メチルビペラジン-1-イルメチル基、4-ニチルビペラジン-1-イルメチル基、2-(4-メチルビペラジン-1-イル)ニチル基および

10 2-(4-ニチルビペラジン-1-イル)ニチル基；

ヒドロキシ-C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-ヒドロキシエトキシメチル基、3-ヒドロキシプロポキシメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基および2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル基；

C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-メトキシエトキシメチル基、2-エトキシエトキシメチル基、3-メトキシプロポキシメチル基、3-エトキシプロポキシメチル基、2-(2-メトキシエトキシ)エチル基および2-(2-エトキシエトキシ)エチル基；

ヒドロキシ-C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-ヒドロキシエチルアミノメチル基、3-ヒドロキシプロピルアミノメチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基および2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)エチル基；

C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-メトキシエチルアミノメチル基、2-エトキシエチルアミノメチル基、3-メトキシプロピルアミノメチル基、2-(2-メトキシエチルアミノ)エチル基および2-(2-エトキシエチルアミノ)エチル基；

C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、2-エチルチオエチル基、3-メチルチオプロピル基および3-エチルチオプロピル基；

ヒドロキシ-C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-ヒドロキシエチルチオメチル基、3-ヒドロキシプロピルチオメチル基、2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル基および2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)エチル基；

C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-メトキシエチルチオメチル基、2-エトキシエチルチオメチル基、3-メトキシプロピルチオメチル基、2-(2-エトキシエチルチオ)エチル基および2-(2-エトキシエチルチオ)エチル基；

C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、2-エチルチオエチル基、3-メチルチオプロピル基および3-エチルチオプロピル基；

ヒドロキシ-C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-ヒドロキシエチルチオメチル基、3-ヒドロキシプロピルチオメチル基、2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル基および2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)エチル基；

C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：2-メトキシエチルチオメチル基、2-エトキシエチルチオメチル基、3-メトキシプロピルチオメチル基、2-(2-エトキシエチルチオ)エチル基および2-(2-エトキシエチルチオ)エチル基；

フェノキシ-C₁～C₄アルキル基の場合：フェノキシメチル基、2-フェノキシエチル基および3-フェノキシプロピル基；

アニリノ-C₁～C₄アルキル基の場合：アニリノメチル基；

基、2-アニリノエチル基および3-アニリノブロピル基；
 フェニルチオ-C₁～C₄アルキル基の場合：フェニルチオメチル基、2-フェニルチオエチル基および3-フェニルチオプロピル基；
 シアノ-C₁～C₄アルキル基の場合：シアノメチル基、2-シアノエチル基および3-シアノブロピル基；
 ハロゲン-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、3-フルオロブロポキシ基および3-クロロブロポキシ基；
 ヒドロキシ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシブロポキシ基および4-ヒドロキシブロキシ基；
 C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-アセトキシエトキシ基、2-ブロピオニルオキシエトキシ基、2-ブチリルオキシエトキシ基および3-アセトキシブロポキシ基；
 C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシブロポキシ基および4-メトキシブロキシ基；
 カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：カルボキシメトキシ基、1-カルボキシエトキシ基、2-カルボキシエトキシ基および3-カルボキシブロポキシ基；
 C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、1-メトキシカルボニルエトキシ基、2-メトキシカルボニルエトキシ基、2-エトキシカルボニルエトキシ基および3-メトキシカルボニルブロポキシ基；
 カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：カルバモイルメトキシ基、1-カルバモイルエトキシ基、2-カルバモイルエトキシ基および3-カルバモイルブロポキシ基；
 N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：N-メチルカルバモイルメトキシ基、N-エチルカルバモイルメトキシ基、2-(N-メチルカルバモイル)エトキシ基、2-(N-エチルカルバモイル)エトキシ基および3-(N-メチルカルバモイル)ブロポキシ基；
 N, N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：N, N-ジメチルカルバモイルメトキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルメトキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルメトキシ基、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エトキシ基、2-(N, N-ジエチルカルバモイル)エトキシ基および3-(N, N-ジメチルカルバモイル)ブロポキシ基；
 アミノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-アミノエトキシ基および3-アミノブロポキシ基；

C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-メチルアミノエトキシ基、2-エチルアミノエトキシ基、2-ブロピルアミノエトキシ基、3-メチルアミノブロポキシ基および3-エチルアミノブロポキシ基；
 ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-ジメチルアミノエトキシ基、2-(N-エチル-N-メチル)エトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-ジブロピルアミノエトキシ基、3-ジメチルアミノブロポキシ基および3-ジエチルアミノブロポキシ基；
 C₁～C₄アルカノイルオキシ基の場合：アセトキシ基、ブロピオニルオキシ基およびブチリルオキシ基；
 ヒドロキシ-C₁～C₄アルカノイルオキシ基の場合：2-ヒドロキシアセトキシ基、3-ヒドロキシブロピオニルオキシ基および4-ヒドロキシブチリルオキシ基；
 C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルカノイルオキシ基の場合：2-メトキシアセトキシ基、2-エトキシアセトキシ基および3-メトキシブロピオニルオキシ基；
 フェニル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：ベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基および3-フェニルブロポキシ基；
 フェノキシ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-フェノキシエトキシ基、3-フェノキシブロポキシ基および4-フェノキシブロキシ基；
 アニリノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-アニリノエトキシ基、3-アニリノブロポキシ基および4-アニリノブロキシ基；
 フェニルチオ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-フェニルチオエトキシ基、3-フェニルチオブロポキシ基および4-フェニルチオブロキシ基；
 ピペリジノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-ピペリジノエトキシ基および3-ピペリジノブロポキシ基；
 モルホリノ-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-モルホリノエトキシ基および3-モルホリノブロポキシ基；
 ピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ基および3-(ピペラジン-1-イル)ブロポキシ基；
 4-C₁～C₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁～C₄アルコキシ基の場合：2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ基および3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブロポキシ基；
 ハロゲン-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-フルオロエチルアミノ基、2-クロロエチルアミノ基、2-ブロモエチルアミノ基、3-フルオロブロピルアミノ基および3-クロロブロピルアミノ基；
 ヒドロキシ-C₁～C₄アルキルアミノ-2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシブロピルアミノ基および4-ヒドロキシブチルアミノ基；
 50 C₁～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキルアミノ

基の場合：2-アセトキシアミノ基、2-ブニビオニルオキシエチルアミノ基、2-ブチリルオキシエチルアミノ基および3-アセトキシプロビルアミノ基；
 C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-メトキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、3-メトキシプロビルアミノ基および3-エトキシプロビルアミノ基；
 カルボキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：カルボキシメチルアミノ基、1-カルボキシエチルアミノ基、2-カルボキシエチルアミノ基および3-カルボキシプロビルアミノ基；
 C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：メトキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルメチルアミノ基、1-メトキシカルボニルエチルアミノ基、2-メトキシカルボニルエチルアミノ基、2-エトキシカルボニルエチルアミノ基および3-エトキシカルボニルプロビルアミノ基；
 カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：カルバモイルメチルアミノ基、1-カルバモイルエチルアミノ基、2-カルバモイルエチルアミノ基および3-カルバモイルプロビルアミノ基；
 N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：N-メチルカルバモイルメチルアミノ基、N-エチルカルバモイルメチルアミノ基、2-(N-メチルカルバモイル)エチルアミノ基、2-(N-エチルカルバモイル)エチルアミノ基および3-(N-メチルカルバモイル)プロビルアミノ基；
 N, N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：N, N-ジメチルカルバモイルメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルメチルアミノ基、N, N-ジエチルカルバモイルメチルアミノ基、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチルアミノ基、2-(N, N-ジエチルカルバモイル)エチルアミノ基および3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロビルアミノ基；
 アミノ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロビルアミノ基および4-アミノブチルアミノ基；
 C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-メチルアミノエチルアミノ基、2-エチルアミノエチルアミノ基、2-ブロビルアミノエチルアミノ基、3-メチルアミノプロビルアミノ基、3-エチルアミノプロビルアミノ基および4-メチルアミノブチルアミノ基；
 ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-ジメチルアミノエチルアミノ基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチルアミノ基、2-ジエチルアミノエチルアミノ基、2-ジブロビルアミノエチルアミノ基、3-ジメチルアミノプロビルアミノ基、3-ジエチルアミノプロビルアミノ基および4-

ジメチルアミノブチルアミノ基；
 フェニル-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：ベンジルアミノ基、フェニルアミノ基および3-フェニルブチルアミノ基；
 フェノキシ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-フェノキシエチルアミノ基および3-フェノキシプロビルアミノ基；
 アニリノ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-アニリノエチルアミノ基および3-アニリノブチルアミノ基；
 フェニルチオ-C₁～C₄アルキルアミノ基の場合：2-フェニルチオエチルアミノ基および3-フェニルチオブチルアミノ基；
 C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ基の場合：メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基およびプロポキシカルボニルアミノ基；
 C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ基の場合：メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基およびプロピルスルホニルアミノ基；
 20 ハログン-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-クロロアセトアミド基、2-ブロモアセトアミド基、3-クロロプロピオニンアミド基および3-ブロモプロピオニンアミド基；
 ヒドロキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-ヒドロキシアセトアミド基、3-ヒドロキシプロピオニンアミド基および4-ヒドロキシブチルアミド基；
 C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-メトキシアセトアミド基、2-エトキシアセトアミド基、2-ブロポキシアセトアミド基、3-メトキシプロピオニンアミド基、3-エトキシプロピオニンアミド基および4-メトキシブチルアミド基；
 カルボキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-カルボキシアセトアミド基、3-カルボキシプロピオニンアミド基および4-カルボキシブチルアミド基；
 C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-メトキシカルボニルアセトアミド基、2-エトキシカルボニルアセトアミド基、3-メトキシカルボニルプロピオニンアミド基および3-エトキシカルボニルプロピオニンアミド基；
 30 30 カルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-カルバモイルアセトアミド基、3-カルバモイルブロピオニンアミド基および4-カルバモイルブチルアミド基；
 カルボキシ-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-カルボキシアセトアミド基、3-カルボキシプロピオニンアミド基および4-カルボキシブチルアミド基；
 C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-メトキシカルボニルアセトアミド基、2-エトキシカルボニルアセトアミド基、3-メトキシカルボニルプロピオニンアミド基および3-エトキシカルボニルプロピオニンアミド基；
 40 カルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-カルバモイルアセトアミド基、3-カルバモイルブロピオニンアミド基および4-カルバモイルブチルアミド基；
 N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルカノイルアミノ基の場合：2-(N-メチルカルバモイル)アセトアミド基、2-(N-エチルカルバモイル)アセトアミド基、3-(N-メチルカルバモイル)プロピオニンアミド基、3-(N-エチルカルバモイル)プロピオニンアミド基および4-(N-メチルカルバモイル)ブチルアミド基；

N, N-ジ- [C₁~C₄アルキル] カルバモイル-C₁~C₄アルカノイルアミノ基の場合: 2-(N, N-ジメチルカルバモイル) アセトアミド基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイル) アセトアミド基、2-(N, N-ジエチルカルバモイル) アセトアミド基、3-(N, N-ジメチルカルバモイル) ブコビオニアミド基、3-(N, N-ジエチルカルバモイル) ブコビオニアミド基および4-(N, N-ジメチルカルバモイル) ブチルアミノ基;

アミノ-C₂~C₄アルカノイルアミノ基の場合: 2-アミノアセトアミド基、3-アミノプロピオニアミド基および4-アミノブチルアミド基;

C₁~C₄アルキルアミノ-C₂~C₄アルカノイルアミノ基の場合: 2-メチルアミノアセトアミド基、2-エチルアミノアセトアミド基、2-ブロピルアミノアセトアミド基、3-メチルアミノプロピオニアミド基、3-エチルアミノプロピオニアミド基および4-メチルアミノブチルアミド基;

ジ- [C₁~C₄アルキル] アミノ-C₂~C₄アルカノイルアミノ基の場合: 2-ジメチルアミノアセトアミド基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ) アセトアミド基、2-ジエチルアミノアセトアミド基、3-ジメチルアミノプロピオニアミド基、3-ジエチルアミノプロピオニアミド基および4-ジメチルアミノブチルアミド基。

【0028】R¹がC₁~C₄アルキレンジオキシを表す場合、それぞれこの種の基の酸素原子は、キナゾリン環上の隣接位に存在する。

【0029】R¹がベンズアミド基またはベンゼンスルホンアミド基を表し、R¹がベンズアミド基を表す場合にフェニル環上に存在していてもよいかまたはアニリノ基、フェノキシ基またはフェニル基を有するR¹置換基上に存在していてもよい置換基の適当なものは、例えば次のものを包含する:

ハロゲン原子の場合: フッ素原子、塩素原子および臭素原子;

C₁~C₄アルキル基の場合: メチル基、エチル基およびプロピル基;

C₁~C₄アルコキシ基の場合: メトキシ基、エトキシ基およびプロポキシ基。

【0030】R¹がハロゲン原子を表す場合のR¹適当なものは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子または沃素原子であり; R¹がC₁~C₄アルカノイル基を表す場合には、例えばアセチル基、プロピオニル基またはブチリル基である。

【0031】本発明のキナゾリン誘導体の適当な製薬学的に認容性の塩は、例えば十分に塩基性である本発明のキナゾリン誘導体の酸付加塩、例えば無機または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との例えば酸付加

塩である。付加的に、十分に酸性である本発明のキナゾリン誘導体の適當な製薬学的に認容性の塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理的に認容性の陽イオンを提供する有機塩との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ビペラジン、モルホリンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

10 【0032】本発明の特に新規な化合物は、例えば式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を包含し、但し、前記により定義されたものを除くものとする、即ち:

(a) mは、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、C₁~C₄アルコキシカルボニル基、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基またはC₁~C₄アルキレンジオキシ基を表し; nおよびR²は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関連するこの項において定義された意味のいずれかを有し;

(b) mは1または2を表し、R¹はそれぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、C₁~C₄アルコキシカルボニル基、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルキレンジオキシ基、ハロゲン-C₁~C₄アルキル基(但し、トリフルオロメチル基は除く)、C₁~C₄アルキルアミノ-C₁~C₄アルキル基、ジ- [C₁~C₄アルキル] アミノ-C₁~C₄アルキル基、ビペラジノ-C₁~C₄アルキル基、モルホリノ-C₁~C₄アルキル基、ビペラジン-1-イル-C₁~C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁~C₄アルキルチオ-C₁~C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルコキシ-C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルコキシカルボニル-C₁~C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルキルアミノ-C₁~C₄アルキル基、ジ- [C₁~C₄アルキル] アミノ-C₂~C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂~C₄アルキルアミノ基、C₁~C₄アルキルアミノ基、C₁~C₄アルキルアミノ基、ジ- [C₁~C₄アルキル] アミノ-C₂~C₄アルキルアミノ基、C₁~C₄アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₂~C₄アルカノイルアミノ基を表し; nおよびR²は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関連するこの項において定義された意味のいずれかを有し;

(c) mは1または2を表し、R¹はそれぞれ独立にヒドロキシ基、C₁~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ-C₂~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルコキシ-C₂~C₄アルコキシ基、C₁~C₄アルコキシカルボニル-C₂~C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₂~C₄アルコキシ基またはジ- [C₁~C₄アルキル]

50 モルホリン-C₂~C₄アルコキシ基またはジ- [C₁~C₄アルキル]

ルキル] アミノ-C₂～C₄アルコキシ基を表し；nおよびR¹は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し：

(d) mは1または2を表し、R¹はそれぞれ独立にアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル] アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基またはC₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し；nおよびR²は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し；

(e) mは1、2または3を表し、R¹はそれぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル] アミノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジ-C₁～C₄アルキル] アミノ-C₁～C₄アルキル基、ピペリジノ-C₁～C₄アルキル基、モルホリノ-C₁～C₄アルキル基、ピペラジン-1-イル基、C₁～C₄アルキルチオ基、ヒドロゲン-C₁～C₄アルキル基（但し、トリフルオロメチル基は除く）、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲン-C₁～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルカノイルオキシ基、フニル-C₁～C₄アルコキシ基、アニリノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキル基、ヒドロゲン-C₁～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、アニリノ-C₁～C₄アルキル基、フニルチオ-C₁～C₄アルキル基、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲン-C₁～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルカノイルオキシ基、フニル-C₁～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルカノイルアミノ基を表し；nおよびR²は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し；

10

(f) mは、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、ウレイド基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-C₁～C₄アルキル] アミノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基（但し、トリフルオロメチル基は除く）、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲン-C₁～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルカノイルオキシ基、フニル-C₁～C₄アルコキシ基、アニリノ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルカノイルアミノ基、ハロゲン-C₁～C₄アルカノイルアミノ基、3-フェニルウレイド基、2-オキソピロリジン-1-イル基またはC₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し；nおよびR²は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し；

20

(g) nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、ジ-C₁～C₄アルキル] アミノ基またはC₁～C₄アルキルチオ基を表し；R¹は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し；

30

(h) nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立にハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはC₁～C₄アルキル基を表し；R¹は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有し；

40

(i) nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基またはC₁～C₄アルキル基を表し；R¹は、前記によるかまたは本発明の特に新規な化合物に関するこの項において定義された意味のいずれかを有する。

【0033】本発明の好ましい化合物は、式I（但し、mは1または2を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基

またはメチレンジオキシ基を表し: n は、1を表し、 R' は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、メチル基またはエチル基を表す) のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩であり: 但し、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩を除くものとする。

【0034】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I (但し、 (R') は、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6, 7-ジヒドロキシ基、6-メチル基、7-メチル基、6-メトキシ基、6, 7-ジメトキシ基または6, 7-メチレンジオキシ基を表し; (R^2) は、3'-クロロ基、3'-ブロモ基または3'-メチル基を表す] のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

【0035】本発明の特に好ましい化合物は、式Iの次の化合物またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である: 6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-ブロモアニリノ)キナゾリン、6, 7-メチレンジオキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-ヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-メチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンまたは7-メトキシカルボニル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン。

【0036】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I (但し、 m は、1または2を表し、 R' は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチレンジオキシ基、ジブロモメチル基、ジメチルアミノメチル基、ビペラジン-1-イルメチル基、2-ヒドロキシエチルチオメチル基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-エトキシプロポキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-メトキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、3-メトキシプロピルアミノ基、2-ジメチルアミノエチルアミノ基、3-ジメチルアミノプロピルアミノ基、3-ジエチルアミノプロピルアミノ基、アセトアミド基、プロピオニアミド基、2-メトキシアセトアミド基または2-エトキシアセトアミド基を表し; n は、1または2を表し、 R^2 は、それぞれ独立にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフル

オニメチル基、メチル基またはエチル基を表す) のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩である。

【0037】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I (但し、 (R') は、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6, 7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-メチル基、6, 7-ジメチル基、7-メトキシ基、6, 7-ジメトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、7-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6, 7-メチレンジオキシ基、6-(2-ヒドロキシエチルチオメチル)基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)基、7-カルバモイルメトキシ-6-メトキシ基、7-(2-ジメチルアミノエトキシ)基、6-メトキシ基、6-(2-メトキシエチルアミノ)基、6-アセトアミド基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し; (R^2) は、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3'-メチル基、3'-トリフルオロメチル基または4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基を表す] のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

【0038】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I (但し、 (R') は、6-アミノ基、7-アミノ基、6-(2-メトキシエチルアミノ)基、6-アセトアミド基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し; (R^2) は、3'-クロロ基、3'-メチル基または3'-トリフルオロメチル基を表す] のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

【0039】本発明のもう1つの特に好ましい化合物は、式Iの次のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である: 6, 7-ジメトキシ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリン、6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-アミノ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、6-アセトアミド-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、6-(2-メトキシエチルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-(2-メトキシアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンまたは7-(2-メトキシエトキシ)-6メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン。

【0040】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I (但し、 m は、1、2または3を表し、 R' は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、ウレイド基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ヒドロキシ

アミノ基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、ブコポキシ基、イソブニポキシ基、ブトキシ基、メチレンジオキシ基、ニチレンジオキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、メチルチオ基、ニチルチオ基、ブコモメチル基、ジブニモメチル基、メトキシメチル基、ビペリジノメチル基、モルホリノメチル基、ビペラジン-1-イルメチル基、メトキシニトキシメチル基、メチルチオメチル基、2-ヒドロキシエチルチオメチル基、アニリノメチル基、フェニルチオメチル基、シアノメチル基、2-ブコモエトキシ基、2-ヒドロキシニトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシニトキシ基、2-エトキシニトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-エトキシプロポキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-メトキシアセトキシ基、ベンジルオキシ基、2-アニリノエトキシ基、2-ビペリジノエトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-(ビペラジン-1-イル)エトキシ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-メトキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、3-メトキシプロピルアミノ基、3-エトキシプロピルアミノ基、2-ジメチルアミノエチルアミノ基、2-ジエチルアミノエチルアミノ基、3-ジメチルアミノプロピルアミノ基、3-ジエチルアミノプロピルアミノ基、アセトアミド基、プロピオニンアミド基、ベンズアミド基、3-フェニルウレイド基、2-クロロアセトアミド基、2-オキソビロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシアセトアミド基、2-メトキシアセトアミド基または2-エトキシアセトアミド基を表し；nは、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、メチル基またはエチル基を表す)のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩である。

【0041】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I〔但し、(R¹)_nは、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6, 7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6, 7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6, 7-ジメトキシ基、6, 7-ジエトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、7-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6-アミノ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6, 7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソブロポキシ基、6, 7-メチレンジオキシ基、6, 7-エチレンジオキシ基、6-ジメチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-メトキシ基、6, 7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-ブロモエトキシ)基、6-(2-メトキシニチルアミノ)基、6-アセトアミド基、6-(2-クコロアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R¹)_nは、水素原子、4'-フルオニ基、3'-クロコ基、3'-ブロモ基、3', 4'-ジクロコ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す】のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

10

20

30

40

50

メトキシ基、6, 7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)基、6-アセトアミド基、6-(2-クコロアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R¹)_nは、水素原子、4'-フルオニ基、3'-クロコ基、3'-ブロモ基、3', 4'-ジクロコ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す】のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

【0042】本発明のもう1つの特に好ましい化合物は、式Iの次のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である：4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン、4-(3', 4'-ジクロロアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-ニトロアニリノ)キナゾリン、6, 7-ジエトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ジメトキシキナゾリン、6, 7-エチレンジオキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-アミノ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ウレイドキナゾリンまたは6-(2-メトキシエトキシメチル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン。

【0043】本発明のもう1つの好ましい化合物は、式I〔但し、(R¹)_nは、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6, 7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6, 7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6, 7-ジメトキシ基、6, 7-ジエトキシ基、6-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6-アミノ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6, 7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソブロポキシ基、6, 7-メチレンジオキシ基、6, 7-エチレンジオキシ基、6-メチルアミノ基、7-メチルアミノ基、6-ジメチルアミノ基、6-アミノ-7-メチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-ブロモメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、6-メチルチオメチル基、6-フエニルチオメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ基、6, 7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-

-(2-ブコモニトキシ)基、6-(2-メトキシニトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシニトキシ)基、6,7-ジ-(2-メトキシニトキシ)基、6-アセトアミド基、6-ベンジルオキシ-6-メトキシ基、6-(2-メトキシニチルアミノ)基、6-アセトアミド基、6-ベンズアミド基、6-(2-クロコアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R¹)_mは、水素原子、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3',4'-ジクロロ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す]のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である。

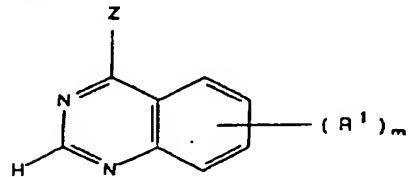
【0044】本発明のもう1つの特に好ましい化合物は、式Iの次のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩である：6,7-ジ-(2-メトキシニトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-ジメチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンまたは6-ベンズアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン。

【0045】式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩は、化学的に類縁の化合物の製造に適当であることが知られている全ての方法によって製造することができる。適当な方法は、例えば英國特許出願第2033894号明細書中で使用されている方法によって説明されている。この方法は、式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造するのに使用される場合には、本発明のもう1つの特徴として規定され、かつ次の比較例によって説明され、この場合、別記しない限り、R¹、m、nおよびR²は、式Iのキナゾリン誘導体について上記により定義されたような意味のいずれかを有する。必要な出発物質は、有機化学の常法によって得ることができる。この種の出発物質の製造は、実施例に記載されているが、本発明はそれによって制限されるものではない。選択的に、必要な出発物質は、有機化学の当業者によって記載されたものと同様の方法によって、入手可能である。

【0046】(a) 好ましくは適当な塩基の存在下での式I III：

【0047】

【化6】



【0048】(式中、乙は、置換可能な基を表す)で示されるキナゾリンと式IVのアニリンとの反応。

【0049】適当な置換可能な基乙は、例えばハニゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基またはスルホニルオキシ基、例えば塩素原子、臭素原子、メトキシ基、フニノキシ基、メタンスルホニルオキシ基またはトルニン-p-スルホニルオキシ基である。

【0050】適当な塩基は、例えば有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6-ルチジン基、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリニチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリンまたはジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンもしくは、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩またはヒドロキシド、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。

【0051】この反応は、有利に適当な不活性溶剤または希釈剤、例えばアルカノールまたはエステル、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたは酢酸エチル、ハロゲン化した溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたは四塩化炭素、エーテル、例えばテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン、芳香族溶剤、例えばトルエンまたは二極性の非プロトン性溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オキシドまたはジメチルスルホキシドの存在下に実施される。この反応は、好ましくは、例えば10~150℃、有利に20~80℃の範囲内の温度で実施される。

【0052】式Iのキナゾリン誘導体は、前記方法により、遊離塩基の形で得ることができるかまたは選択的に式：H-Z [式中、乙は、上記により定義されたような意味を有する]で示される酸との塩の形で得ができる。遊離塩基を塩から得ることが望ましい場合には、該塩は、常法により、上記により定義されたような適当な塩基で処理することができる。

【0053】(b) R¹またはR²が、ヒドロキシ基を表す式Iの前記化合物を製造する場合のR¹またはR²が、C₁~C₄アルコキシ基を表す式Iのキナゾリン誘導体の分解。

【0054】この分解反応は、好ましくは、この種の変換について知られている多くの方法のいずれかによって実施される。この方法は、例えばナトリウムエタンチオレートのようなアルカリ金属C₁~C₄アルキル硫化物でキナゾリン誘導体を処理してかまたは、例えばリチウムジフェニルリン化物のようなアルカリ金属ジアリールリン化物で処理することによって行うことができる。選択的に、この分解反応は、好ましくは、例えば三臭化硼素のような三ハロゲン化硼素またはアルミニウムでキナゾリン誘導体を処理することによって行うことができる。この反応は、有利に、上記により定義されたような適当な不活性溶剤または希釈剤の存在下に、適当な温度で、

記載の実施例中で説明されたようにして実施される。

【0055】(c) R^1 または R^2 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を表す式Iの前記化合物を製造する場合の R^1 または R^2 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基を表す式Iのキナゾリン誘導体の酸化。

【0056】適當な酸化剤は、例えばスルフィニルおよび/またはスルホニルにチオを酸化するための方法において知られている任意の助剤、例えば過酸化水素、過酸（例えば、3-クロロ過酸化安息香酸または過酸化酢酸）、アルキル金属ペルオキシカルボニル（例えば、ペルオキシカルボニルカリウム）、三酸化クロムまたはプラチナの存在下でのガス状の酸素である。この酸化は、一般に、できるだけ温かみな条件下で、過剰な酸化の危険を減少しつつ他の官能基に損害を与えるのに必要とされる酸化剤の化学量論的量で実施される。一般に、反応は、適當な溶剤または希釈剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフランまたは第三ブチルメチルエーテルの存在下に、例えば-25～+50°Cの範囲内の温度、好ましくは環境温度または環境温度付近で、15～35°Cで実施される。スルフィニル基を有する1つの化合物が必要とされる場合には、温かみな酸化剤は、また、例えばメタ過ヨウ素酸ナトリウムまたはメタ過ヨウ素酸カリウム、好ましくは極性溶剤、例えば酢酸またはエタノールを使用してもよい。 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を有する式Iの1つの化合物が必要とされる場合には、相応する $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル化合物並びに相応する $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ化合物の酸化によって得られることが評価される。

【0057】(d) R^1 が、アミノ基を表す式Iの前記化合物を製造する場合の R^1 が、ニトロ基を表す式Iのキナゾリン誘導体の還元。

【0058】この還元は、好ましくは、この種の変換について知られている多くの方法のいずれかによって実施される。前記還元は、例えば、上記により定義されたような不活性溶剤または希釈剤中のニトロ化合物の溶液の水素添加によって、パラジウムまたはプラチナのような適当な金属触媒の存在下に、実施してもよい。もう1つの適当な還元剤は、例えば、（鉄粉を、塩酸のような酸の希薄な溶液で洗浄することによって得られる）活性鉄のような活性金属である。従って、例えばこの還元は、水とアルコール、例えばメタノールまたはエタノールとの混合物のような適当な溶剤または希釈剤中で、ニトロ化合物と活性金属との混合物を、例えば50～150°Cの範囲内の温度、好ましくは70°Cまたは70°C付近の温度に加熱することによって実施してもよい。

【0059】(e) R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基または置換 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基、ウレイド基、3-フェニルウレイド基またはベンズアミド基を表すかまたは R^2 が、アセトアミド基またはベンズア

ミド基を表す式Iの前記化合物を製造する場合の R^1 または R^2 が、アミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体のアシル化。

【0060】適當なアシル化剤は、例えば、好ましくは前記により定義されたような適當な塩基の存在下に、アミノ基をアシルアミノ基にアシル化するための方法において知られている任意の助剤、例えばハロゲン化アシル、例えば $C_1 \sim C_4$ アルカノイルクロリドまたはブロミドもしくは塩化ベンゾイルまたは臭化ベンゾイル、アルカン酸無水物または混合された無水物、例えば $C_1 \sim C_4$ アルカン酸無水物、例えば酢酸無水物または前記により定義されたような適當な塩基の存在下に、アルカン酸と $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルハロゲン化物、例えば $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルクロリドとの反応によって形成された混合された無水物である。 R^1 が、ウレイド基または3-フェニルウレイド基を表す式Iの前記化合物を製造する場合には、適當なアシル化剤は、例えばシアネート、例えばアルカリ金属シアネート、例えばシアノ酸ナトリウムまたは例えイソシアネート、例えイソニルイソシアネートである。一般に、アシル化は、前記により定義されたような不活性溶剤または希釈剤中で、例え-30～+120°Cの範囲内の温度、好ましくは環境温度または環境温度付近で実施される。

【0061】(f) R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基または置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を表すかまたは R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基または置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基を表す式Iの前記化合物の製造を製造する場合の、有利に、前記により定義されたような適當な塩基の存在下での、 R^1 が、適當なものとしてヒドロキシ基またはアミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体のアルキル化。

【0062】適當なアルキル化剤は、前記により定義されたような適當な塩基の存在下に、前記により定義されたような適當な適當な不活性溶剤または希釈剤中で、例え10～140°Cの範囲内の温度、好ましくは環境温度または環境温度付近で、例えヒドロキシ基をアルコキシ基または置換アルコキシ基にアルキル化するかまたはアミノ基をアルキルアミノ基または置換アルキルアミノ基にアルキル化するための方法において知られている任意の助剤、例えばアルキル基、置換ハロゲン化アルキル基、例えば $C_1 \sim C_4$ アルキルクロリド、 $C_1 \sim C_4$ アルキルブロミド、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヨウ化物または置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルクロリド、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルブロミド、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルヨウ化物である。

【0063】(g) R^1 が、カルボキシ置換基またはカルボキシ基を有する置換基を表す式Iの前記化合物を製造する場合の R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル置換基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基を有する置換基を表す式Iのキナゾリン誘導体の加水分解。

【0064】この加水分解は、好ましくは、例え添付

された実施例中に説明されたような塩基性の条件下で実施することができる。

【0065】(h) R^1 が、アミノ置換C₁～C₄アルキル置換基、オキシ置換C₁～C₄アルキル置換基、チオ置換C₁～C₄アルキル置換基またはシアノ置換C₁～C₄アルキル置換基を表す式Iの前記化合物を製造する場合の、有利に、前記により定義されたような適当な塩基の存在下での、 R^1 が、前記により定義された置換可能な基を有するC₁～C₄アルキル置換基を表す式Iのキナゾリン誘導体と、適当なアミン、アルコール、チオールまたはシアノ化物との反応。

【0066】この反応は、有利に、前記により定義されたような適当な不活性溶剤または希釈剤中で、例えば10～100℃の温度、好ましくは環境温度または環境温度付近で実施される。

【0067】式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要とされる場合には、例えば記載された化合物と、例えば適当な酸との常法による反応によって得ることができる。

【0068】本明細書中で定義された中間体の多くは、新規のものであり、例えば式I-Iのものであり、かつ本発明のもう1つの特徴として得られるものである。更に、前記された変法(d)において使用するための出発物質のいくつか、即ち、mが、2または3を表しR¹基の1つが、ニトロ基を表す式Iの前記化合物は、新規であるばかりでなく、受容体のチロシンキナーゼの抑制因子として活性である。従って、前記化合物は、本発明のもう1つの特徴として得られる。

【0069】前記のように、本発明中で定義されたキナゾリン誘導体は、前記化合物の受容体のチロシンキナーゼ抑制因子の活量から生じると信じられている抗癌活量を有する。前記性質は、評価することができ、この場合、例えば以下に記載の方法の1つまたはそれ以上を使用する：

(a) 酵素受容体のチロシンキナーゼを抑制する試験化合物の能力を測定する試験管内での評価。受容体のチロシンキナーゼは、部分的に精製された形で、(ヒトの子宮癌から誘導された) A-431細胞から、Carpenter他著、J. Biol. Chem. 1979年、第254巻、第4884頁、Cohen他著、J. Biol. Chem. 1982年、第257巻、第1523頁およびBraun他著、J. Biol. Chem. 1984年、第259巻、第2051頁に記載されたものに関連した方法によって得られる。

【0070】A-431細胞は、ウシ胎児血清(FCS)5%を含むするドルベッコ(Dulbecco)の変性されたイーグル培地(DMEM)を用いて成長させ、集密の状態にさせた。得られた細胞を低張性硼酸塩/EDTA緩衝液中で、pH10.1で均質化した。このホモジネートを、400gで0～4℃で10分間、遠

心分離した。この上清を25000gで0～4℃で30分間、遠心分離した。ペレット状にされた物質を、グリセロール5%、ベンズアミジン4mMおよびトリトンX-100 1%を含有するpH7.4のヘペス緩衝液(Hepes buffer)30mM中で懸濁させ、0～40℃で1時間攪拌し、かつ100000gで0～4℃で1時間、再度遠心分離した。受容体のチロシンキナーゼを溶解して含有する上清を、液体窒素中に貯蔵した。

【0071】試験目的のために、こうして得られた酵素溶液40μlを、pH7.4のヘペス緩衝液150mMと、o-バナジン酸ナトリウム500μMと、トリトンX-100 0.1%と、グリセロール10%と、水200μlとの混合物400μl、25mMのDDT80μlおよび塩化マンガン12.5mMと、塩化マグネシウム12.5mMおよび蒸留水との混合物80μlの混合物に添加した。試験酵素溶液は、こうして得られた。

【0072】それぞれの試験化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解し、溶液50mMを生じ、この溶液を、トリトンX-100 0.1%、グリセロール10%およびDMSO10%を有するヘペス緩衝液40mMで希釈し、溶液500μMを生じた。前記溶液の当量および表皮成長因子(EGF: 20μg/ml)の溶液を混合した。

【0073】[γ -³²P]ATP(3000Ci/mM、250μCi)を、蒸留水中のATP(100μM)の溶液の添加によって希釈して2mlの容量にした。pH7.4のヘペス緩衝液40mMと、トリトンX-100 0.1%とグリセロール10%との混合物中のペプチドArg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Ala-Glyの溶液4mg/mlの当量を添加した。

【0074】試験化合物/EGF混合溶液(5μl)を、試験酵素溶液(10μl)に添加し、この混合物を0～4℃で30分間恒温保持した。ATP/ペプチド混合物(10μl)を添加し、この混合物を25℃で10分間恒温保持した。リン酸化反応をトリクロロ酢酸5%(40μl)およびウシ血清アルブミン(BSA: 1mg/ml、5μl)の添加によって終了させた。この混合物を、4℃で30分間放置し、次に遠心分離した。この上清の一部(40μl)を、ワットマン(Whatman) p81ホスホセルロース紙のストリップ上に置いた。このストリップをリン酸7.5mMで洗浄し(4×10ml)、吸い込ませて乾燥させた。滤紙中に存在する放射能を、液体シンチレーションカウンター(配列A)を用いて測定した。この反応配列を、EGFの不存在下に繰返し(配列B)、かつ試験化合物の不存在下に再度繰返した(配列C)。

【0075】受容体のチロシンキナーゼの抑制は、次のように計算した：

【0076】

$$\text{抑制率 \%} = \frac{100}{C} = \frac{(A - B)}{B} \times 100$$

【0077】次に、抑制の程度は、試験化合物の濃度の範囲で測定し、 IC_{50} 値を生じた。

【0078】(b) ヒトの上咽頭癌細胞列KBの成長を抑制する試験化合物の能力を測定する試験管内での評価。

【0079】KB細胞を、凹み1つ当たり細胞 $1 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$ 個の濃度で凹みに接種し、(木炭を除去して) FCS 5%で補充したDMEM中で24時間成長させた。細胞の成長は、3日間の恒温保持後に、MTTテトラゾリウム染料の代謝の程度によって帶青色を帯びることが測定された。次に、細胞の成長は、EGF (10ng/ml) の存在下でかまたはEGF (10ng/ml) および試験化合物の存在下で濃度範囲で測定された。次に、 IC_{50} 値は、計算することができた。

【0080】(c) 成長因子TGF α (400 μ g/kg、試験化合物の投薬後それぞれ3~7時間で、皮下に、通常、2回配量される) の投薬によって惹起される肝細胞の成長を抑制する(通常、ソルベート0.5%中のボール粉碎された懸濁液として傾向投与される) 試験化合物の能力を測定したオスのラットの群での生体内での評価。

【0081】ラットの対照群の場合、TGF α の投薬は、肝細胞の成長の平均5倍の刺激を惹起する。

【0082】対照および試験動物中の細胞の成長は、次のように測定される: 試験化合物(または対照群の場合、ポリソルベート0.5%)の配量後の翌朝に、動物にプロモデオキシクリジン(BrdU; 100mg/kg、腹腔内)を配量した。この動物を、4時間後に殺し、肝臓を摘出した。それぞれの肝臓から薄片を切り出し、BrdUの摂取を、Goldsworthy他著、Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment、Wiley-Liss Inc.、1991年、第253~284頁中の論文の第267~268頁に記載されたのと同様に従来の免疫組織化学技術によって測定する。

【0083】他の試験は、BrdUの摂取の抑制によって測定されたように肝細胞の増殖の抑制の近似の ED_{50} 値を計算できるようにするために試験化合物の配量の範囲を用いて実施した。

【0084】式Iの化合物の薬理学的性質は、期待されたように構造変化で変動するが、一般に、式Iの化合物によって得られる活量は、次の濃度または上記試験(a)、(b)および(c)の1つまたはそれ以上での配量で測定することができる:

試験(a): 例えば、0.0005~1 μ Mの範囲内の IC_{50}

【数1】

試験(b): 例えば、0.01~10 μ Mの範囲内の IC_{50}

試験(c): 例えば、1~100mg/kgの範囲内の ED_{50} 。

【0085】従って、例として、化合物6、7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンは、試験(a)の場合には、0.005 μ Mの IC_{50} を有し、試験(b)の場合には、0.05 μ Mの IC_{50} を有し、かつ試験(c)の場合には、<5mg/kgの ED_{50} を有し: 化合物6、7-ジメトキシ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリンは、試験(a)の場合には、0.01 μ Mの IC_{50} を有し、かつ試験(b)の場合には、0.3 μ Mの IC_{50} を有し: 化合物6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンは、試験(a)の場合には、0.055 μ Mの IC_{50} を有し、試験(b)の場合には、1 μ Mの IC_{50} を有し、かつ試験(c)の場合には、<5mg/kgの ED_{50} を有し: 化合物6-アセトアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンは、試験(a)の場合には、0.01 μ Mの IC_{50} を有し、かつ試験(b)の場合には、0.65 μ Mの IC_{50} を有し: 化合物7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンは、試験(a)の場合には、0.005 μ Mの IC_{50} を有し、かつ試験(b)の場合には、0.14 μ Mの IC_{50} を有する。

【0086】前記のように、化合物4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンは、公知であり、気管支拡張性および/または低血症性の性質を有することが記載されている。

【0087】本発明のもう1つの実施態様によれば、前記により定義された式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩、または4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリンおよび4-アニリノ-6-メチルキナゾリンから選択されたキナゾリン誘導体またはその塩酸塩を製薬学的に認容性の希釈剤または担持剤と一緒にして含有する医薬組成物が得られる。

【0088】該組成物は、例えば錠剤またはカプセル剤のような経口投薬に適当な形、滅菌溶液、懸濁液または乳濁液のような腸管外接種(この場合、静脈内、皮下、筋内、脈管内または点滴を含む)に適当な形、軟膏またはクリームのような局所投薬に適当な形または坐薬のような直腸投薬に適当な形であってもよい。

【0089】一般に、前記組成物は、常用の賦形剤を用

いる常法により製造することができる。

【0090】キナゾリンは、通常、動物の体表面積1平方メートル当たり5~5000mgの範囲の配量単位、即ち、ほぼ0.1~100mg/kgで温血動物に投薬されるものであり、このことから、通常、治療学的に作用を有する配量が得られる。錠剤またはカプセル剤のような単位配量形は、しばしば、例えば活性成分1~250mgを含有する。有利に、1~50mg/kgの範囲内の一日常量が採用される。しかしながら、この一日量は、処置された宿主、投薬の特殊な経路および処置されている病気の過酷さに応じて必然的に変動する。その結果、最適投薬量は、任意の特殊な患者を処置している開業医によって測定されてもよい。

【0091】本発明のもう1つの実施態様によれば、治療によるヒトまたは動物の処置方法での使用のための前記により定義されたような式Iのキナゾリン誘導体が得られる。

【0092】さて、本発明の化合物および本発明の化合物の定義から除外される前記の公知化合物は、その受容体のチロシンキナーゼ抑制因子活量から生じると信じられている抗癌性の性質を有することが見出された。

【0093】従って、本発明の前記実施態様によれば、ヒトのような温血動物の場合に抗癌作用の取得に使用するための医薬品の製造での式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩、または4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンから選択されたキナゾリン誘導体のまたはその塩酸塩を製薬学的に認容性の希釈剤または担持剤と一緒にして使用が提供される。

【0094】本発明の前記実施態様のもう1つの特徴によれば、直前に定義されたキナゾリン誘導体の有効量を記載された動物に投薬することからなるこの種の処置の必要なヒトのような温血動物中で抗癌作用を製造するための方法が提供される。

【0095】前記のように、特殊な癌の治療または予防処置のために必要とされる配量の程度は、処置された宿主、投薬の特殊な経路および処置されている病気の過酷さに応じて必然的に変動する。例えば、1~100mg/kg、有利に1~50mg/kgの範囲内の配量単位が、予想される。

【0096】前記により定義された抗癌処置は、単独の治療として使用してもよいかまたは付加的に本発明のキナゾリン誘導体、1つまたはそれ以上の別の抗癌物質、例えば有糸分裂抑制因子、例えばビンプラスチン；アルキル化剤、例えばシスプラチニン、カルボプラチニンおよびシクロホスファミド；代謝拮抗物質、例えば5-フ

ルオコウラシル、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素から選択されたものまたは欧州特許出願第239362号明細書に記載された好ましい代謝拮抗物質の1つ、例えばN-(5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸；挿入抗生物質、例えばアドリアマイシンおよびブレオマイシン；酵素、例えばアスパラギナーゼ；トポイソメラーゼ抑制因子、例えばエトポサイド(etoposide)；生体応答調節剤、例えばインターフェロン；抗ホルモン、例えば抗エストロゲン、例えば'NOLOVADEX' (タモキシフェン(tamoxifen)) または、例えば抗アンドロゲン、例えば'CASEODEX' (4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-(トリフルオロメチル)プロピオンアニリドを包含してもよい。この連合した処置は、処置の個々の成分の同時配量、逐次配量または分離配量によって達成することができる。本発明の前記実施態様によれば、前記により定義されたような式Iのキナゾリン誘導体または、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および付加的に癌の連合した処置のための前記により定義されたような抗癌物質が得られる。

【0097】前記のように、本発明において定義されたキナゾリン誘導体は、有効な抗癌剤であり、その性質は、受容体のチロシンキナーゼ抑制因子活量から生じると信じられている抗癌性の性質である。本発明のこの種のキナゾリン誘導体は、白血病および乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、肺腺癌および卵巣癌のような多くの通常のヒトの癌において関連付けられている受容体のチロシンキナーゼと同様に、抗癌性の性質の広い範囲を有することが期待されている。従って、本発明のキナゾリン誘導体は、前記の癌に抗する抗癌活量を有することが期待されている。付加的に、本発明のキナゾリンは、白血病、悪性リンパ腫および肝臓、腎臓、前立腺および肺腺のこのような組織中の癌腫のような充実性腫瘍および肉腫の範囲に抗する活量を有することが期待されている。

【0098】さて、本発明は、次の実施例につき説明されるものであるが、別記しない限り本発明はそれによって制限されるものではない：

(i) 蒸発を回転蒸発によって真空中で実施し、かつ滤過によって乾燥剤のような残留物の固体を除去した後に後処理を実施した；

(ii) 操作を環境温度、即ち、18~25°Cの範囲内およびアルゴンのような不活性ガスの雰囲気下で実施し

た：

(iii) カラムクロマトグラフィー(フラッシュ法による)および中くらいの圧力の液体クロマトグラフィー(MPLC)を、メルク社、ドイツ連邦共和国、ダルムシュタット在(E. Merck, Darmstadt, Germany)より得られるメルクシリカゲルシリカ(Merck Kieselgelsilica)(商品番号9385)またはメルクリクロブレップ(Merk Lichroprep)RP-18(商品番号9303)逆相シリカ上で実施した；

(iv) 収率は説明のためにのみ記載するが、必ずしも最大値を達成可能である必要はない；

(v) 融点は修正されず、メットラー(Mettler)SP62自動融点測定装置、油浴装置またはコッパー(Koffler)熱板装置を用いて測定した。

(vi) 式Iの最終生成物の構造を、核(一般に陽子)磁気共鳴(NMR)およびかつ質量スペクトル技術によって確認し；陽子磁気共鳴化学シフト値を、デルタスケール上で測定し、ピークの多重項は、次のようなものであることが判明した：s、一重線；d、二重線；t、三重線；m、多重線；

(vii) 中間体は、一般に、完全には特性決定されおらず、かつ純度は薄層クロマトグラフィー(TLC)、赤外線(IR)分析またはNMR分析によって評価された；

(viii) 次の略符号を使用した：

DMF N, N-ジメチルホルムアミド；

DMA N, N-ジメチルアセトアミド；

THF テトラヒドロフラン。

【0099】

【実施例】

例 1

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン(0.3g)と、3-メチルアニリン(0.143g)とイソブロパノール(5ml)との混合物を攪拌し、還流下に1時間加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈澱物を濾別し、冷たいイソブロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。こうして、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンヒドロクロリ

ド(0.226g, 51%)、融点248~249℃が得られた。

【0100】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.36(s, 3H)、3.99(s, 3H)、4.02(s, 3H)、7.13(d, 1H)、7.38(s, 1H)、7.39(t, 1H)、7.49(s, 2H)、8.34(s, 1H)、8.80(s, 1H)；元素分析: 実測値 C, 61.4%；H, 5.4%；N, 12.5%；C₁₁H₁₁N₁O₁；HCl 計算値 C, 61.4%；H, 5.4%；N, 12.7%。

【0101】出発物質として使用した4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンを、次のようにして得た：4, 5-ジメトキシアントラニル酸(19.7g)とホルムアミド(10ml)との混合物を攪拌し、5時間で190℃に加熱した。この混合物をほぼ80℃に冷却し、かつ水(50ml)を添加した。この混合物を環境温度で3時間貯蔵した。沈澱物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-オン(3.65g)が得られた。

【0102】こうして得られた物質の少量(2.06g)と、塩化チオニル(20ml)とDMF(1滴)との混合物を攪拌し、還流下に2時間加熱した。この混合物を蒸発させ、残分を酢酸エチルと飽和した重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、必要とされた出発物質(0.6g, 27%)が得られた。

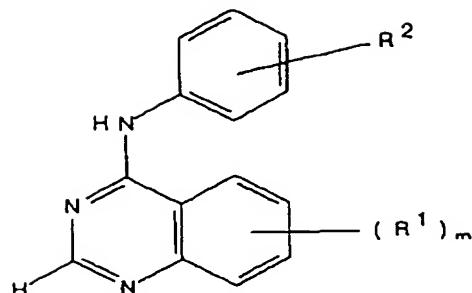
【0103】例 2

3-メチルアニリンの代りに適当なアニリンを使用し、適当な場合には、適当な置換4-クロロキナゾリンを4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンの代りに使用したことを除いて、例1に記載された方法を繰返した。こうして、塩酸塩として、次の表に記載された化合物、陽子磁気共鳴分光器および元素分析によって確認された構造が得られた。

【0104】

【表1】

表 1



例 2	(R¹)ₘ	R²	融点 (℃)
化合物 N o.			
1	6, 7-ジメトキシ	3'-クロロ	245~247
2 ^a	6, 7-ジメトキシ	3'-ブロモ (分解)	>250
3 ^b	6, 7-メチレンジオキシ	3'-メチル	>280
4 ^c	7-メトキシ	3'-メチル	232~233
5 ^d	7-メトキシカルボニル	3'-メチル	206~211

【0105】註

a. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、48.3%；H、3.6%；N、10.4%；C₁₆H₁₄BrN₂O₂·HCl 計算値 C、48.4%；H、3.8%；N、10.6%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.0 (s, 3H)、4.22 (s, 3H)、7.36 (s, 1H)、7.5 (m, 2H)、7.76 (m, 1H)、8.02 (m, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)。

【0106】b. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、60.3%；H、4.3%；N、13.3%；C₁₆H₁₄N₂O₂·1.08HCl 計算値 C、60.2%；H、4.4%；N、13.2%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 2.36 (s, 3H)、6.37 (s, 2H)、7.13 (d, 2H)、7.35 (t, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.49 (m, 2H)、8.28 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)。

【0107】出発物質として使用された4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリンは、出発物質の製

造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、4, 5-メチレンジオキシアントラニル酸から得られた。

【0108】c. 出発物質として使用された4-クロロ-7-メトキシキナゾリンは、出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、4-メトキシアントラニル酸から得られた。

【0109】d. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却した場合に、沈殿物は沈殿しなかった。この混合物を、水(50ml)中に注入し、飽和した水酸化アンモニウム水溶液を滴加した。生じた沈殿を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、収率47%で7-メトキシカルボニル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンが得られた。

【0110】生成物は、次の分析データ：実測値 C、69.8%；H、5.2%；N、13.9%；C₁₇H₁₅N₂O₂ 計算値 C、69.6%；H、5.2%；N、14.3%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 2.36 (s, 3H)、3.95 (s, 3H)、6.98 (d, 1H)、7.29 (t,

1 H)、7. 67 (m, 2 H)、8. 08 (m, 1 H)、8. 29 (d, 1 H)、8. 68 (s, 1 H)、8. 70 (s, 1 H)。

【0111】出発物質として使用された4-クニコ-7-メトキシカルボニルキナゾリンは、次のようにして得られた：出発物質の製造に関連している例1の部分の第1節に記載されたのと同様の方法を用いて、4-カルボキシアントラニル酸 (14. 2 g) を、ホルムアミドと反応させて、7-カルボキシキナゾリン-4-オン (8. 5 g) を生じた。こうして得られた物質の少量 (4 g) と、メタノール (40 ml) と濃厚な硫酸 (2 ml) との混合物を攪拌し、かつ還流下に6時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ沈澱物を単離した。こうして、7-メトキシカルボニルキナゾリン-4-オン (5. 7 g) が得られた。

【0112】こうして得られた物質の少量 (0. 5 g) と、塩化ホスホリル (2 ml) とDMF (1滴) との混合物を攪拌し、かつ還流下に2時間加熱した。この混合物を蒸発させて、4-クロロ-7-メトキシカルボニルキナゾリンを生じ、これを更に精製せずに使用した。

【0113】例 3

4-クロロ-6-メチルキナゾリン (0. 5 g) と、3-メチルアニリン (0. 33 g) とイソプロパノール (10 ml) との混合物を攪拌し、かつ還流下に1時間加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈澱物を濾別し、かつ冷たいイソプロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。こうして、6-メチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 61 g, 76%)、融点243~245°Cが得られた。

【0114】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃)
2. 38 (s, 3 H)、2. 57 (s, 3 H)、7. 1
~8. 0 (m, 6 H)、8. 77 (s, 1 H)、8. 8
8 (s, 1 H)；

元素分析：実測値 C, 67. 0%; H, 5. 5%; N, 14. 5%; C₁₆H₁₅N₃·HCl 計算値 C, 67. 2%; H, 5. 6%; N, 14. 7%。

【0115】4-クロロ-6-メチルキナゾリン-4-オン (10 g; J. Med. Chem.、1989年、第32巻、第847頁) と、塩化ホスホリル (12. 5 ml) と、N, N-ジメチルアニリン (14. 25 ml) とトルエン (150 ml) との混合物を攪拌し、か

つ還流下に2. 5時間加熱した。この混合物を氷の上に注ぎ、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、かつ蒸発させた。こうして、必要とされた出発物質が固体 (10. 4 g, 93%) として得られ、これを更に精製せずに使用した。

【0116】例 4

7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 106 g) と、ナトリウムエタンチオラート (0. 336 g) とDMF (5 ml) との混合物を攪拌し、かつ4時間で140°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、残分を、水と、メタノールとトリフルオロ酢酸との混合物 45:55:0. 2 v/vを溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-ヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 068 g, 41%)、融点52~60°Cが得られた。

【0117】元素分析：実測値 C, 51. 6%; H, 3. 6%; N, 10. 3%; C₁₆H₁₅N₃O₂ 計算値 C, 52. 0%; H, 3. 5%; N, 10. 2%。

【0118】例 5

例4に記載されたのと同様の方法を用いて、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリンをナトリウムエタンチオラートと反応させて、収率68%で6, 7-ジヒドロキシ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、融点233~235°Cを生じた。

【0119】元素分析：実測値 C, 46. 3%; H, 2. 7%; N, 10. 0%; C₁₆H₁₅C₁N₃O₂ 計算値 C, 46. 6%; H, 2. 7%; N, 10. 0%。

【0120】例 6

適当なアニリンを、3-メチルアニリンの代りに使用し、かつ適当な場合には、適当な置換4-クロロキナゾリンを4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンの代りに使用したことと除いて、例1に記載された方法を繰り返した。こうして、塩酸塩として、次の表に記載された化合物、陽子磁気共鳴分光分析および元素分析によって確認された構造が得られた。

【0121】

【表2】

表 II

例 6	$(R^1)_m$	$(R^2)_n$	融点 (°C)
化合物No.			
1 ^a	6, 7-ジメトキシ	3'-トリフルオロメチル	261-262
2 ^b	6, 7-ジメトキシ	4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル	260-261
3 ^c	6, 7-ジメトキシ	4'-フルオロ	221-230
4 ^{d, e}	6, 7-ジメチル	3'-メチル	263-272
5 ^{d, f}	6, 7-ジメチル	3'-クロロ	-
6 ^g	6-ジブロモメチル	3'-メチル	247-252

【0122】註

a. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、52.9%；H、4.0%；N、10.6%；C₁₁H₁₄F₃N₂O₂；HCl 1.0.1 (CH₃)₂CHOH 計算値 C、53.0%；H、4.0%；N、10.7%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.0 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)、7.37 (s, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.73 (t, 1H)、8.09 (d, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、11.59 (幅広s, 1H)。

【0123】b. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、50.3%；H、3.7%；N、9.9%；C₁₁H₁₄F₃N₂O₂；HCl 1.0.5 EtOH 計算値 C、50.7%；H、3.6%；N、9.9%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.0 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)、7.37 (s, 1H)、7.65 (t, 1H)、8.1~8.2

5 (m, 2H)、8.44 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、11.76 (s, 1H)。

【0124】c. 塩酸塩として最初に得られた精製物を、次のような相応する遊離塩基に変換した。この塩を、酢酸エチルおよび1Nの水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。こうして得られた物質を、酢酸エチル下で磨碎した。こうして、必要とされた遊離塩基、融点227~230°Cが得られた；NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 3.94 (s, 3H)、3.98 (s, 3H)、7.16~7.25 (m, 3H)、7.7~7.8 (m, 3H)、8.40 (s, 1H)、9.5 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C、64.1%；H、4.7%；N、13.8%；C₁₁H₁₄F₃N₂O₂ 計算値 C、64.2%；H、4.7%；N、14.0%。

【0125】d. トリエチルアミンの2当量を、反応混合物に添加してから、反応混合物を還流下に3時間加

熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンおよび水に分配した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、かつ蒸発させた。残分をイソブロパノールから再結晶させ、必要とされた生成物を生じた。

【0126】e. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、70.7%；H、6.3%；N、14.3%； $C_{16}H_{14}N_2$ 。0.7HCl 計算値 C、70.7%；H、6.15%；N、14.5%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD_3SOCD_3) 2.36 (s, 3H)、2.5 (s, 6H)、7.1~7.7 (m, 5H)、8.56 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)。

【0127】出発物質として使用された4-クロロ-6,7-ジメチルキナゾリンは、出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、4,5-ジメチルアントラニル酸 (Acta Chemica Scand. 1967年、第21巻、第983頁) から得られた。

【0128】f. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、58.2%；H、5.9%；N、10.6%； $C_{16}H_{14}ClN_2$ 。0.8 (CH₃)₂CHOH 計算値 C、58.2%；H、5.8%；N、11.0%；

および次の特性NMRデータを生じた：(CD_3SOCD_3) 2.5 (s, 6H)、7.37 (m, 1H)、7.51 (t, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.78 (m, 1H)、7.96 (t, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、11.5 (幅広s, 1H)。

【0129】g. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、41.4%；H、3.4%；N、9.1%； $C_{16}H_{14}BrN_2$ 。HCl 1.1H₂O 計算値 C、41.4%；H、3.5%；N、9.1%；

および次の特性NMRデータを生じた：(CD_3SOCD_3) 2.38 (s, 3H)、7.18 (s, 3H)、7.40 (t, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、8.29 (m, 1H)、8.91 (s, 1H)、9.10 (d, 1H)、11.7 (s, 1H)。

【0130】4-クロロ-6-ジプロモメチルキナゾリン (7.3g) [6-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン (欧州特許出願第86304148.9号) と塩化チオニルとの反応によって得られた]と、N-プロモサクシンイミド (7.32g) と、過酸化ジベンゾイル (0.1g) と四塩化炭素 (200ml) との混合物を攪拌し、還流下に6時間加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、更に、4-クロロ-6-ジプロモメ

テルキナゾリン (0.5g) および6-ブニモメチル-4-クニコキナゾリン (4g) が得られた。

【0131】例 7

ギ酸アンモニウム (3.6g) を、4-(3'-メチルアニリノ)-7-ニトロキナゾリン (4g) と、木炭上の10%パラジウム触媒 (0.4g) とエタノール (200ml) との搅拌混合物に添加し、この混合物を環境温度で3時間搅拌した。この混合物を濾過し、かつ濁液を蒸発させた。この残分を、塩化メチレンおよび水に分配した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、かつ蒸発させた。この残分を、エタノールから再結晶した。こうして、7-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (3.39g)、融点196~197°Cが得られた。

【0132】NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.32 (s, 3H)、5.96 (幅広s, 2H)、6.7~6.9 (m, 3H)、7.23 (t, 1H)、7.6 (m, 2H)、8.21 (d, 1H)、8.38 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C、69.1%；H、6.8%；N、19.0%； $C_{16}H_{14}N_2$ 。 C_2H_5OH 計算値 C、69.1%；H、6.8%；N、18.9%。

【0133】出発物質として使用された4-(3'-メチルアニリノ)-7-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた：出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、4-ニトロアントラニル酸を、4-クロロ-7-ニトロキナゾリンに変換した。反応体と一緒に環境温度で20分間搅拌することを除いて、例1に記載されたのと同様の方法を用いて、4-クロロ-7-ニトロキナゾリンを3-メチルアニリンと反応させて、4-(3'-メチルアニリノ)-7-ニトロキナゾリンを生じた。

【0134】例 8

例7に記載されたのと同様の方法を用いて、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンを還元して、収率43%で6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点205~206°Cを生じた。

【0135】NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.32 (s, 3H)、5.6 (幅広s, 2H)、6.8 (d, 1H)、7.2~7.7 (m, 6H)、8.34 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C、71.7%；H、5.7%；N、22.4%； $C_{16}H_{14}N_2$ 計算値 C、72.0%；H、5.6%；N、22.4%。

【0136】出発物質として使用された4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた：出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、5-ニトロアントラニル酸を、ホルムアミドと反応させて収率82%で6-ニトロキナゾリン-4-オン、融点268~27

1°Cが得られた。

【0137】6-ニトロキナゾリン-4-オノン(1.0 g)と、五塩化リン(1.6. 4 g)と塩化ホスホリルとの混合物を、還流下に2時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつヘキサン(700 ml)を添加した。この混合物を、0°Cで16時間貯蔵した。沈澱物を単離し、かつクニコホルム(700 ml)および水(550 ml)に分配した。水層を、2Nの水酸化ナトリウム水溶液の添加によって塩基性化し、かつクロロホルムで抽出した(2×200 ml)。混合有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。こうして、4-クロロ-6-ニトロキナゾリン(1.6 g)が得られ、これを更に精製せずに使用した。

【0138】3-メチルアニリン(0.139 g)を、4-クロロ-6-ニトロキナゾリン(0.25 g)とイソプロパノール(5 ml)との混合物に添加し、この混合物を攪拌し、かつ還流下に2時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ蒸発させた。この残分を、ヘキサンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、油が得られ、この油は、ジエチルエーテルとイソプロパノールとの混合物の下に磨碎した際に固化した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0.09 g、26%)、融点248~249°Cが得られた。

【0139】質量スペクトル: (P+1) m/e 281。

【0140】元素分析: 実測値 C、6.4. 0% ; H、4. 5% ; N、18. 6% ; C₁₁H₁₁N₂O₂. 0. 25 (CH₃)₂CHOH 計算値 C、64. 1% ; H、4. 8% ; N、18. 9%。

【0141】例 9

例7に記載されたのと同様の方法を用いて、4-(3'-クロロアニリノ)-6-ニトロキナゾリンを還元して、収率18%で6-アミノ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、融点>150°C(分解)を生じた。

【0142】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 7. 27 (m, 1H)、7. 39 (d, 1H)、7. 45 (m, 2H)、7. 66 (d, 1H)、7. 74 (d, 1H)、7. 97 (t, 1H)、8. 60 (s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、56. 4% ; H、4. 5% ; N、18. 4% ; C₁₁H₁₁C₁N₂. 0. 5HCl. 0. 5H₂O 計算値 C、56. 4% ; H、4. 2% ; N、18. 8%。

【0143】出発物質として使用した4-(3'-クロロアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた: 更に、トリエチルアミン(2.53 g)と3-クロロアニリン(3.35 g)を、4-クロロ-6

-ニトロキナゾリン(5 g)とイソプロパノール(40 ml)との攪拌混合物に添加した。この混合物を攪拌し、かつ80°Cで1時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、沈澱物を単離し、かつジエチルエーテルで洗浄した。こうして、必要とされた出発物質(5.09 g)、融点272~274°Cが得られた。

【0144】例 10

例7に記載されたのと同様の方法を用いて、6-ニトロ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリンを還元して、収率38%で6-アミノ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリン、融点190~192°Cが得られた。

【0145】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 5. 7 (幅広s, 2H)、7. 28 (m, 1H)、7. 38 (d, 1H)、7. 40 (d, 1H)、7. 6 (m, 2H)、8. 23 (d, 1H)、8. 35 (s, 1H)、8. 42 (s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、57. 4% ; H、3. 6% ; N、17. 6% ; C₁₁H₁₁F₃N₂. 0. 5H₂O 計算値 C、57. 5% ; H、3. 8% ; N、17. 9%。

【0146】出発物質として使用した6-ニトロ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリンは、次のようにして得られた: 更に、トリエチルアミン(3.46 g)および3-トリフルオロメチルアニリン(3.46 g)を、4-クロロ-6-ニトロキナゾリン(4.5 g)とイソプロパノール(30 ml)との攪拌混合物に添加した。この混合物を、1時間で80°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ沈澱物を塩化メチレンおよび水に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、必要とされた出発物質(1.76 g)、融点206~207°Cが得られた。

【0147】例 11

無水酢酸(0.204 g)を、DMA(5 ml)中の6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.5 g)の攪拌溶液に添加し、この混合物を環境温度で24時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、残分を、イソプロパノールと、アセトンと水との混合物4:1:2から再結晶した。こうして、6-アセトアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.413 g)が得られた。

【0148】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2. 12 (s, 3H)、2. 33 (s, 3H)、6. 93 (d, 1H)、7. 28 (t, 1H)、7. 6 (m, 2H)、7. 73 (d, 1H)、7. 84 (m, 1H)、8. 49 (s, 1H)、8. 64 (d, 1H)、9. 68 (s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、69. 6% ; H、5. 5% ;

N、19.1% ; C₁₁H₁₄N₄O 計算値 C、69.8% ; H、5.5% ; N、19.2%。

【0149】例 12

例11に記載したのと同様の方法を用いて、6-アミノ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリンを無水酢酸と反応させ、収率50%で6-アセトアミド-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、融点260~262°Cが得られた。

【0150】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

2.13 (s, 3H)、7.13 (m, 1H)、7.39 (t, 1H)、7.8 (m, 3H)、8.03 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.66 (d, 1H)、9.87 (幅広s, 1H)、10.24 (幅広s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、61.2% ; H、4.1% ; N、18.0% ; C₁₆H₁₄C₁N₄ 計算値 C、61.4% ; H、4.2% ; N、17.9%。

【0151】例 13

2-メトキシアセチルクロリド(0.094g)を、DMA(4ml)中の7-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.206g)の搅拌溶液に添加した。この混合物を搅拌し、かつ1時間で100°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンと水との混合物に注入した。この混合物を、希薄な水酸化ナトリウム水溶液を添加してpH9に塩基性化した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。残分を、初めに塩化メチレンとエタノールとの混合物100:1、次に塩化メチレンとエタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-メトキシアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.085g)、融点222°Cが得られた。

【0152】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.34 (s, 3H)、3.42 (s, 3H)、4.08 (s, 2H)、6.9~7.9 (m, 4H)、8.21 (d, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、9.6 (s, 1H)、10.2 (s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、66.6% ; H、5.7% ; N、17.0% ; C₁₆H₁₄N₄O₂、0.1H₂O 計算値 C、66.7% ; H、5.6% ; N、17.3%。

【0153】例 14

反応混合物を、100°Cに加熱するよりも環境温度で搅拌したことを除いて、例13に記載されたのと同様の方法を用いて、6-アミノ-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリンを、2-メトキシアセチルクロリドと反応させて、収率41%で6-(2-メトキシアセトアミド)-4-(3'-クロロアニリノ)キナゾリン、融点177~180°Cを生じた。

【0154】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
3.44 (s, 3H)、4.09 (s, 2H)、7.17 (m, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.0 (m, 2H)、8.61 (s, 1H)、8.71 (d, 1H)、9.9 (s, 1H)、10.05 (s, 1H)；

元素分析: 実測値 C、59.7% ; H、4.4% ; N、16.2% ; C₁₆H₁₄N₄O₂、計算値 C、59.6% ; H、4.4% ; N、16.3%。

【0155】例 15

ベンゼンスルホニルクロリド(0.158g)を、3°Cに冷却しておいた7-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.2g)と、トリニチルアミン(0.181g)と塩化メチレン(10ml)との搅拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度に加熱することができ、かつ16時間搅拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-ベンゼンスルホンアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.05g)、融点180~185°C(分解)が得られた。

【0156】元素分析: 実測値 C、61.5% ; H、4.8% ; N、13.4% ; C₁₆H₁₄N₄O₂S、H₂O 計算値 C、61.7% ; H、4.4% ; N、13.7%。

【0157】例 16

2-ブロモエタノール(0.109g)を7-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.2g)と、炭酸カリウム(0.218g)とDMA(6ml)との混合物に添加した。この混合物を搅拌し、かつ1時間で110°Cに加熱した。2-ブロモエタノールの他の少量(3×0.109g)を、周期的に添加し、かつ混合物を5時間で110°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして得られた生成物を、最初に、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物25:75:0.2および最後に、前記溶剤の混合物50:50:0.2を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.027g)が得られた。

【0158】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.36 (s, 3H)、3.77 (t, 2H)、4.34 (t, 2H)、6.8~7.5 (m, 7H)、8.37 (d, 1H)、8.61 (s, 1H)、10.79 (s, 1H)。

【0159】例 17

例16に記載されたのと同様の方法を用いて、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンを2-ブコモニチルメチルエーテルと反応させて、収率20%で6-(2-メトキシニチルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点163~167°Cを生じた。

【0160】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃ + CD₃COCD₃) 2.39 (s, 3H)、3.36 (s, 3H)、3.44 (t, 2H)、3.63 (t, 2H) 7.17 (d, 1H)、7.4~7.7 (m, 6 H)、8.6 (s, 1H) ;

元素分析: 実測値 C, 56.4%; H, 5.0%; N, 13.1%; C₁₁H₁₂N₂O, C₁₁F₂CO₂H 計算値 C, 56.8%; H, 5.0%; N, 13.3%。

【0161】例 18

例7に記載されたのと同様の方法を用いて、7-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンを還元して、収率56%で6-アミノ-7-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点60~66°Cを生じた。

【0162】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 1.84 (m, 2H)、2.28 (s, 6H)、2.30 (s, 3H)、2.31 (m, 2H)、3.23 (m, 2H)、6.58 (s, 1H)、6.81 (d, 1H)、7.19 (t, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、8.24 (s, 1H) ; 元素分析: 実測値 C, 66.5%; H, 7.6%; N, 22.8%; C₁₁H₁₂N₂O, 0.66H₂O 計算値 C, 66.3%; H, 7.6%; N, 23.2%。

【0163】出発物質として使用された7-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた: 4-クロロアントラニル酸(17.2g)とホルムアミド(10m1)との混合物を攪拌し、45分間で130°Cに加熱し、かつ75分間で175°Cに加熱した。この混合物をほぼ100°Cに冷却し、かつ2-(2-エトキシエトキシ)エタノール(50m1)を添加した。こうして形成された前記溶液を、氷と水との混合物(250m1)中に注入した。沈澱物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、7-クロロキナゾリン-4-オン(15.3g, 85%)が得られた。

【0164】こうして得られた物質の少量(6g)を、濃厚な硫酸(12m1)および発煙硝酸(12m1)との攪拌混合物に少量ずつ添加した。この混合物を、30分間で110°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ氷上に注入した。固体を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、7-クロロ-6-ニトロキナゾリン-4-オン(6.89g, 92%)が得られた。

【0165】こうして得られた物質の少量(4g)と、塩化チオニル(30m1)と、塩化ホスホリル(5m1)とDMF(10滴)との混合物を攪拌し、かつ還流下に4時間加熱した。この混合物を、蒸発させた。残分と、3'-メチルアニリン(1.89g)とイソブロパノール(25m1)との混合物を攪拌し、かつ還流下に2時間加熱した。この混合物を濾過し、かつ固体をイソブロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。こうして、7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(3.74g, 67%)、融点271~274°Cが得られた。

【0166】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.37 (s, 3H)、7.13 (d, 1H)、7.47 (t, 1H)、7.57 (m, 2H)、8.20 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、9.72 (s, 1H)。

【0167】3-ジメチルアミノプロピルアミン(2.44g)を、DMA(20m1)中のこうして得られた物質の少量(0.75g)の攪拌溶液に添加した。この混合物を1時間で70°Cに加熱し、かつ更に1時間で90°Cに加熱した。この混合物を、蒸発させた。残分を水の下に磨碎し、固体を生じた。この固体を、熱いメタノール中に入れた。水を添加し、かつ溶液を冷却した。生じた沈澱物を単離し、かつ乾燥させた。こうして、7-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0.47g, 52%)、融点112~118°Cが得られた。

【0168】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 1.61 (m, 2H)、2.2~2.3 (3s', s, 9H)、2.39 (t, 2H)、3.39 (m, 2H)、6.93 (s, 1H)、6.96 (d, 1H)、7.27 (t, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、8.36 (t, 1H)、8.42 (s, 1H)、9.50 (s, 1H)、10.07 (幅広s, 1H)。

【0169】例 19

6,7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(4g)と、ナトリウムエタンチオラート(9.8g)とDMF(100m1)との混合物を攪拌し、かつ6時間で80°Cに加熱した。この混合物を冷却し、かつ酢酸エチルと水との混合物中に注入した。この混合物を、希薄な塩酸水溶液の添加によってpH7に酸化した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。こうして得られた油を、ジエチルエーテルの下に磨碎し、固体を生じた。こうして、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(1.02g)、融点139~149°Cが得られた。

【0170】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.35 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、6.90 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.26

61

(m, 1H)、7.5~7.7 (m, 2H)、7.84 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、9.34 (幅広s, 1H)；

元素分析：実測値 C, 66.5%；H, 5.7%；N, 13.7%；C₁₈H₁₁N₁O₂。0.15H₂O 計算値 C, 66.3%；H, 5.5%；N, 14.0%。

【0171】例 20

6,7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (4 g) と、ナトリウムエタンチオラート (9.8 g) と DMF (100 ml) との混合物を攪拌し、かつ3時間で80°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ冰酢酸の添加によってpH4に酸性化した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.3 g)、融点265~267°Cが得られた。

【0172】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.32 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、6.90 (m, 1H)、7.15~7.30 (m, 2H)、7.66 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、9.24 (幅広s, 1H)、9.53 (幅広s, 1H)；

元素分析：実測値 C, 65.2%；H, 5.2%；N, 14.0%；C₁₈H₁₁N₁O₂。0.67H₂O 計算値 C, 65.5%；H, 5.6%；N, 14.3%。

【0173】例 21

プロモ酢酸エチル (0.033 g) を、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.05 g) と、炭酸カリウム (0.074 g) と DMF (1 ml) との攪拌混合物に滴加した。この混合物を、環境温度で1時間攪拌した。この今後物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(エトキシカルボニルメトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.051 g)、融点165~168°Cが得られた。

【0174】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 1.24 (t, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.99 (s, 3H)、4.99 (q, 2H)、4.33 (s, 2H)、6.9~7.9 (m, 6H)、8.43 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C, 64.8%；H, 5.9%；N, 10.9%；C₂₀H₁₃N₁O₂。0.2H₂O 計算値 C, 64.7%；H, 5.8%；N, 11.3%。

【0175】例 22

62

2-ヨードアセトアミドを、ブニモ酢酸ニチルの代りに使用することを除いて、例21に記載された方法を使用した。こうして、収率91%で7-(カルバモイルメトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点214~222°Cが得られた。

【0176】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.35 (s, 3H)、3.99 (s, 3H)、4.65 (s, 2H)、6.9~7.9 (m, 6H)、8.45 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C, 47.8%；H, 4.9%；N, 11.9%；C₁₈H₁₁N₁O₂。0.1H₂O 計算値 C, 47.5%；H, 4.8%；N, 12.3%。

【0177】例 23

7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.556 g) と、2-ブロモエタノール (0.153 ml) と、炭酸カリウム (0.819 g) と DMF (10 ml) との混合物を攪拌し、かつ3時間で80°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、酢酸エチルとメタノールとの混合物 19:20 を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。更に、この生成物を、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物 50:50:0.2 を溶離剤として使用することにより逆相クロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.154 g)、融点122~124°Cが得られた。

【0178】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.35 (s, 3H)、3.81 (m, 2H)、3.97 (s, 3H)、4.17 (t, 2H)、6.9~7.9 (m, 6H)、8.45 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C, 52.9%；H, 4.9%；N, 8.7%；C₁₈H₁₁N₁O₂。1.1CF₃CH₂H₂O 計算値 C, 52.7%；H, 4.6%；N, 9.1%。

【0179】例 24

2-ブロモエチルメチルエーテルを、プロモ酢酸エチルの代りに使用し、この反応混合物を環境温度で16時間攪拌することを除いて、例21に記載された方法を使用した。こうして、6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンが、無色の油として得られた。この油を酢酸エチル (2 ml) 中に溶解し、かつジエチルエーテル中の塩化水素の飽和溶液を添加した。こうして、全体の収率73%で生成物の塩酸塩、融点211~227°Cが得られた。

【0180】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.35 (s, 3H)、3.34 (s, 3H)、3.78 (q, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.31 (q, 2H)、6.9~7.6 (m, 5H)、8.23 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)；

元素分析：実測値 C、61.2%；H、6.0%；N、10.9%；C₁₈H₁₁N₁O₁、0.9HCl 計算値 C、61.2%；H、5.9%；N、11.3%。

【0181】例 25

7-(ニトキシカルボニルメトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.262g)と、2Nの水酸化ナトリウム水溶液(2m1)と、1,4-ジオキサン(2m1)との混合物を、環境温度で3時間攪拌した。この混合物を2Nの塩酸水溶液の添加によって酸性化し、かつ酸度を水酸化アンモニウム水溶液の添加によってpH6に低下させた。沈澱物を単離し、かつ乾燥させた。こうして7-(カルボキシメトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.159g)、融点215~222°Cが得られた。

【0182】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃)
2.34(s, 3H)、3.95(s, 3H)、4.33(s, 2H)、6.9~7.9(m, 6H)、8.41(s, 1H)；

元素分析：実測値 C、53.5%；H、5.0%；N、10.5%；C₁₈H₁₁N₁O₁、2.3H₂O
計算値 C、53.6%；H、5.1%；N、10.4%。

【0183】例 26

7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.23g)と、DMF(1滴)と塩化チオニル(5m1)との混合物を、還流下に2時間加熱した。この混合物を、蒸発させた。

【0184】残分をDMF(3m1)中に溶解し、かつ溶液をジメチルアミンガスで飽和させた。この溶液を攪拌し、かつ3時間で100°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物50:50:0.2を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.24g)、融点97~100°Cが得られた。

【0185】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃)
2.37(s, 3H)、2.93(s, 6H)、3.66(t, 2H)、3.98(s, 3H)、4.57(t, 2H)、7.1~8.2(m, 6H)、8.78(s, 1H)、10.82(s, 1H)；

元素分析：実測値 C、46.4%；H、4.2%；N、8.8%；C₁₈H₁₁N₁O₁、2.6CF₃CO₂H
計算値 C、46.6%；H、4.1%；N、8.6%。

【0186】例 27

2-ヨードエタノール(0.327m1)を、6,7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリ

ン(0.534g)と、炭酸カリウム(1.1g)とDMA(10m1)との混合物に添加した。この混合物を、環境温度で18時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物50:50:0.2を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6,7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.049g)、融点96~102°Cが得られた。

【0187】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃)
2.37(s, 3H)、3.85(m, 4H)、4.23(m, 4H)、7.05~7.55(m, 5H)、8.06(s, 1H)、8.76(s, 1H)、10.78(幅広s, 1H)；

元素分析：実測値 C、49.2%；H、4.5%；N、7.9%；C₁₈H₁₁N₁O₁、1.6CF₃CO₂H
計算値 C、49.5%；H、4.2%；N、7.8%

【0188】出発物質として使用された6,7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンは、収率77%で、例4に記載されたのと同様の方法を用いて、6,7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンから得られた。

【0189】例 28

DMF(3m1)中の6-ブロモエチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンの溶液をジメチルアミンガスで飽和させ、かつ生じた溶液を環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの混合物17:3を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。更に、生じた固体(0.308g)を、水と、メタノールとトリフルオロ酢酸との混合物3:2:0.01を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-ジメチルアミノメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.172g)、融点174~177°Cが得られた。

【0190】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃)
2.35(s, 3H)、2.85(s, 6H)、4.47(s, 2H)、7.0~8.1(m, 6H)、8.66(d, 1H)、8.85(s, 1H)；

元素分析：実測値 C、49.2%；H、4.2%；N、10.4%；C₁₈H₁₁N₁O₁、2.25CF₃CO₂H
計算値 C、49.2%；H、4.1%；N、10.2%。

【0191】例 29

例28に記載されたのと同様の方法を用いて、6-ブロモメチル-4-クロロキナゾリンを3-メチルアニリンと反応させ、こうして形成された生成物をピペラジンと反応させた。こうして、収率45%で4-(3'-メチ

65

ルアニリノ) -6-(ビペラジン-1-イルメチル) キナゾリン、融点175~178°Cが得られた。

【0192】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.38(s, 3H)、2.73(m, 4H)、3.17(m, 4H)、3.86(s, 2H)、7.1~8.1(m, 6H)、8.66(d, 1H)、8.90(s, 1H)；

元素分析: 実測値 C, 43.0% ; H, 3.7% ; N, 9.0% ; C₁₁H₁₁N₃。3.9CF₃CO₂H 計算値 C, 42.9% ; H, 3.5% ; N, 9.0%。

【0193】例 30

例28に記載されたのと同様の方法を用いて、6-ブロモメチル-4-クロコキナゾリン(0.5g)を3-メチルアニリン(0.204g)と反応させ、こうして形成された生成物と、2-メルカブトエタノールのナトリウム塩[2-メルカブトエタノール(0.38g)とDMA(5m1)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%の分散液、0.17g)との反応によって製造することができる]との混合物を環境温度で2時間搅拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物1:1:9:0.04を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(2-ヒドロキシエチルチオメチル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.38g)、融点93~94°Cが得られた。

【0194】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.37(s, 3H)、2.52(m, 2H)、3.56(m, 2H)、3.98(s, 2H)、7.1~8.1(m, 6H)、8.60(d, 1H)、8.84(s, 1H)；

元素分析: 実測値 C, 54.1% ; H, 4.5% ; N, 9.3% ; C₁₁H₁₁N₃OS.1.1CF₃CO₂H 計算値 C, 53.8% ; H, 4.5% ; N, 9.3%。

【0195】例 31

7-メトキシカルボニル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(1.3g)と、2Nの水酸化ナトリウム水溶液(10m1)との混合物を搅拌し、かつ4時間で40°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ冰酢酸の添加によってpH6に酸性化した。沈澱物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、7-カルボキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(1.16g)、融点>280°Cが得られた。

【0196】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.36(s, 3H)、6.98(d, 1H)、7.29(t, 1H)、7.66(m, 2H)、8.18(m, 1H)、8.28(d, 1H)、8.64(s, 1H)、8.66(d, 1H)、9.88(s, 1H)；

66

元素分析: 実測値 C, 67.3% ; H, 4.8% ; N, 14.8% ; C₁₁H₁₁N₃O₂。0.3H₂O 計算値 C, 67.3% ; H, 4.8% ; N, 14.7%。

【0197】例 32

クロコギ酸エチル(0.146g)およびトリニチルアミン(0.162g)を、更に、7-カルボキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.3g)とTHF(5m1)との搅拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度で1時間搅拌した。ホウ水素化ナトリウム(0.123g)を添加し、かつ混合物を環境温度で2時間搅拌した。この混合物を、2Nの塩酸の添加によって酸性化し、かつ蒸発させた。残分を水中に溶解し、かつ塩化メチレンで抽出した。水相を、飽和水酸化アンモニウム水溶液の添加によってpH9に塩基性化し、かつ酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ(MgS O₄)、かつ蒸発させた。残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-ヒドロキシメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.125g)、融点175~177°Cが得られた。

【0198】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.35(s, 3H)、4.70(d, 2H)、5.45(t, 1H)、6.96(d, 1H)、7.2~7.7(m, 5H)、8.50(s, 1H)、8.57(s, 1H)、9.64(s, 1H)；

元素分析: 実測値 C, 72.2% ; H, 5.8% ; N, 15.8% ; C₁₁H₁₁N₃O 計算値 C, 72.4% ; H, 5.7% ; N, 15.8%。

【0199】例 33

例11に記載されたのと同様の方法を用いて、6-アミノ-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリンを、無水酢酸と反応させて、収率87%で6-アセトアミド-4-(3'-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリンた、固体として得られた。

【0200】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.14(s, 3H)、7.45(d, 1H)、7.64(t, 1H)、7.78(d, 1H)、7.87(m, 1H)、8.18(d, 1H)、8.26(s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.73(d, 1H)；

元素分析: 実測値 C, 58.7% ; H, 3.9% ; N, 16.1% ; C₁₁H₁₁F₃N₃O 計算値 C, 59.0% ; H, 3.8% ; N, 16.5%。

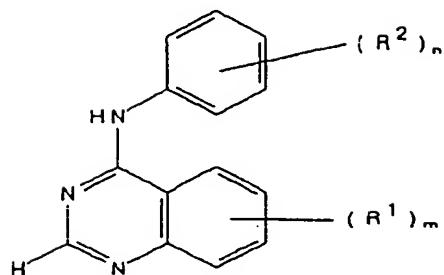
【0201】例 34

例1に記載されたのと同様の方法を用いて、適当な置換4-クロロキナゾリンを、適当なアニリンと反応させて、塩酸塩として、次の表に記載された化合物、陽子磁気共鳴分光分析および元素分析によって確認された構造が得られた。

〔0202〕

〔表3〕

表 III



番号 化合物No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	融点 (°C)
1 ^a	6-メトキシ	3' -メチル	236~240
2 ^b	6-メトキシ	3' -クロロ	261~265
3 ^c	6-ヒドロキシ	3' -メチル	150~156
4 ^d	6-トリフルオロメチル	3' -メチル	>300
5 ^e	6, 7-ジメトキシ	3' -クロロ-4' -フルオロ	>240
6 ^f	6, 7-ジメトキシ	3' -クロロ-4' -シアノ	>240
7 ^g	6, 7-ジメトキシ	3', 4' -ジクロロ	>240
8 ^h	6, 7-ジメトキシ	3' -ニトロ	>240
9 ⁱ	6, 7-ジメトキシ	水素	234~236
10 ^j	6, 7-ジメトキシ	4' -クロロ-3' -ニトロ	>240
11 ^k	6, 7-ジメトキシ	4' -フルオロ-3' -ニトロ	>240

〔0203〕 註

a. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、63.1%；H、5.2%；N、13.5%；C₁₆H₁₅N₁O_{1.1} HCl 計算値 C、62.9%；H、5.3%；N、13.8%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 2.37 (s, 3H)、4.01 (s, 3H)、7.16 (d, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.52 (s, 2H)、7.73 (m, 1H)、7.94 (d, 1H)、8.43

(d, 1H)、8.84 (s, 1H)、11.63 (s, 1H)。

〔0204〕 出発物質として使用された4-クロロ-6-メトキシキナゾリンは、出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、5-メトキシアントラニル酸から得られた。

〔0205〕 出発物質として使用された5-メトキシアントラニル酸は、次のようにして得られた：5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 (60.5g) と塩化チオニル

(113 ml)との混合物を搅拌し、かつ還流下に4時間加熱した。この混合物を、蒸発させた。こうして得られた物質を、ナトリウム(15.2 g)とメタノール

(250 ml)に添加することによって得られた溶液に添加した。この混合物を、還流下に4時間加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を乾燥させ(Mg SO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチルとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸が、油(22.5 g)として得られた。

【0206】こうして得られた物質と、木炭上の10%パラジウム触媒(2.1 g)と、エタノール(200 ml)とギ酸アンモニウム(25.2 g)との混合物を搅拌し、つ2時間で70℃に加熱した。この混合物を濾過し、かつ濁液を蒸発させた。残分を、塩化メチレンおよび希薄な重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機層を乾燥させ(Mg SO₄)、かつ蒸発させてメチル2-アミノ-5-メトキシベンゾエート(15.2 g)を生じた。

【0207】こうして得られた物質と、2Nの水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)と1,4-ジオキサン(50 ml)との混合物を搅拌し、かつ3時間で40℃に加熱した。1,4-ジオキサンの蒿を蒸発させ、水性残分を、濃厚な塩酸の添加によってpH 4に酸性化し、かつ溶液を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ(Mg SO₄)、かつ蒸発させて5-メトキシアントラニル酸(14.1 g)を生じた。

【0208】b. 反応混合物を、還流下に3時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C、55.4%；H、4.0%；N、12.8%；C₁₅H₁₂C₁N₁O₁。1 HCl 計算値 C、55.2%；H、4.0%；N、12.9%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.02 (s, 3 H)、7.37 (m, 1 H)、7.53 (m, 1 H)、7.67 (m, 2 H)、7.95 (m, 2 H)、8.51 (d, 1 H)、8.91 (s, 1 H)、11.62 (s, 1 H)。

【0209】c. 6-アセトキシ-4-クロロキナゾリンを適当なキナゾリンとして使用し、かつ反応混合物を還流下に2.5時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C、58.6%；H、5.3%；N、13.4%；C₁₅H₁₁N₁O₁。1 HCl。1 H₂O 計算値 C、58.9%；H、5.2%；N、13.7%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 2.36 (s, 3 H)、7.14 (d, 1 H)、7.36 (t, 1 H)、7.51 (d, 2 H)、7.72 (m, 1 H)、7.90 (d, 1 H)、8.07 (d, 1 H)、8.78 (s, 1 H)、10.42

(s, 1 H)、11.22 (s, 1 H)。

【0210】出発物質として使用された6-アセトキシ-4-クロロキナゾリンは、次のようにして得られた：出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、5-ヒドロキシアントラニル酸を6-ヒドロキシキナゾリン-4-オンに変換した。無水酢酸(1.38 g)を、6-ヒドロキシキナゾリン-4-オン(2 g)と、トリエチルアミン(1.37 g)とDMF(60 ml)との混合物に滴加した。この混合物を、環境温度で1時間搅拌した。この混合物を蒸発させ、6-アセトキシキナゾリン-4-オンを生じ、これを、出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて塩化チオニルと反応させた。

【0211】d. 生成物は、次の分析データ：実測値 C、54.1%；H、3.7%；N、11.7%；C₁₆H₁₂F₁N₁O₁。1 HCl 計算値 C、54.0%；H、3.7%；N、11.8%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 2.37 (s, 3 H)、7.17 (s, 1 H)、7.38 (t, 1 H)、7.51 (d, 2 H)、8.07 (m, 2 H)、8.91 (m, 2 H)、11.45 (s, 1 H)。

【0212】出発物質として使用された4-クロロ-6-トリフルオロメトキシキナゾリンは、出発物質の製造に関連している例1の部分に記載されたのと同様の方法を用いて、5-トリフルオロメトキシアントラニル酸から得られた。

【0213】e. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C、51.7%；H、3.7%；N、11.1%；C₁₆H₁₁C₁F₁N₁O₁。1 HCl 計算値 C、51.9%；H、3.8%；N、11.4%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.01 (s, 3 H)、4.04 (s, 3 H)、7.45 (s, 1 H)、7.59 (t, 1 H)、7.84 (m, 1 H)、8.1 (m, 1 H)、8.51 (s, 1 H)、8.93 (s, 1 H)、11.74 (s, 1 H)。

【0214】f. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。生成物は、次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.04 (s, 3 H)、4.08 (s, 3 H)、7.35 (s, 1 H)、7.91 (s, 1 H)、8.03 (d, 1 H)、8.18 (m, 1 H)、8.47 (d, 1 H)、8.74 (s, 1 H)、9.93 (s, 1 H)。

【0215】g. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C、49.7%；H、3.7%；N、11.0%；C₁₆H₁₁C₁F₁N₁O₁。1 HCl 計算値 C、49.7%；H、3.65%；N、10.9%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4.01 (s, 3 H)、

71

4. 04 (s, 3H)、7. 36 (s, 1H)、7. 74 (m, 1H)、7. 83 (m, 1H)、8. 17 (d, 1H)、8. 38 (s, 1H)、8. 91 (s, 1H)、11. 55 (s, 1H)。

【0216】h. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C, 53. 1%；H, 4. 2%；N, 15. 3%；C₁₁H₁₄N₁O₄ 1HCl 計算値 C, 53. 0%；H, 4. 2%；N, 15. 4%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4. 0 (s, 3H)、4. 04 (s, 3H)、7. 37 (s, 1H)、7. 75 (t, 1H)、8. 11 (m, 1H)、8. 33 (m, 1H)、8. 40 (s, 1H)、8. 74 (m, 1H)、8. 88 (s, 1H)、11. 58 (s, 1H)。

【0217】i. 反応混合物を、還流下に3時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C, 59. 1%；H, 5. 0%；N, 12. 7%；C₁₁H₁₄N₁O₄ 1HCl 0. 35H₂O 計算値 C, 59. 3%；H, 5. 2%；N, 13. 0%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 3. 99 (s, 3H)、4. 02 (s, 3H)、7. 1~7. 6 (m, 4H)、7. 68~7. 75 (m, 2H)、8. 43 (s, 1H)、8. 80 (s, 1H)。

【0218】j. 反応混合物を、還流下に2時間加熱した。生成物は、次の分析データ：実測値 C, 48. 3%；H, 3. 5%；N, 13. 5%；C₁₁H₁₄C₁N₁O₄ 1HCl 計算値 C, 48. 4%；H, 3. 5%；N, 14. 1%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4. 01 (s, 3H)、4. 05 (s, 3H)、7. 34 (s, 1H)、7. 86 (d, 1H)、7. 88 (d, 1H)、8. 23 (m, 1H)、8. 48 (s, 1H)、8. 64 (d, 1H)、8. 94 (s, 1H)、11. 87 (s, 1H)。

【0219】k. 生成物は、次の分析データ：実測値 C, 50. 7%；H, 3. 4%；N, 14. 2%；C₁₁H₁₄FN₁O₄ 1HCl 計算値 C, 50. 5%；H, 3. 7%；N, 14. 7%；および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 4. 0 (s, 3H)、4. 04 (s, 3H)、7. 40 (s, 1H)、7. 71 (m, 1H)、8. 29 (m, 1H)、8. 50 (s, 1H)、8. 65 (m, 1H)、8. 92 (s, 1H)、11. 9 (幅広s, 1H)。

【0220】例 35

3-メチルアニリン(0. 123g)を、DMF(3ml)中の6-ブロモメチル-4-クロロキナゾリン(0. 3g)の搅拌溶液に添加した。この混合物を、環境温度で2時間搅拌した。ジエチルエーテル(10ml)を添加し、かつ沈澱物を単離した。こうして、収率

72

32%で6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点>260°C(分解)が得られた；NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2. 37 (s, 3H)、4. 98 (s, 2H)、7. 17 (d, 1H)、7. 39 (t, 1H)、7. 53 (m, 2H)、7. 95 (d, 1H)、8. 15 (m, 1H)、8. 93 (s, 1H)、8. 96 (d, 1H)、11. 59 (幅広s, 1H)；元素分析：実測値 C, 56. 5%；H, 4. 6%；N, 12. 3%；C₁₁H₁₄BrN₁O₄ 0. 25HCl 計算値 C, 56. 9%；H, 4. 3%；N, 12. 4%。

【0221】出発物質として使用した6-ブロモメチル-4-クロロキナゾリンは、例6の表IIの下の註gに記載されたようにして得られた。

【0222】例 36

例7に記載されたのと同様の方法を用いて、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-5-ニトロキナゾリンを還元して、5-アミノ-6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンを生じ、これを、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、収率55%で必要とされた生成物、融点181~182°Cが得られた。

【0223】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2. 30 (s, 3H)、3. 70 (s, 3H)、3. 86 (s, 3H)、6. 51 (s, 1H)、6. 86 (d, 1H)、7. 10 (m, 2H)、7. 19 (t, 1H)、7. 90 (s, 1H)；元素分析：実測値 C, 65. 4%；H, 5. 9%；N, 17. 6%；C₁₁H₁₄N₁O₄ 0. 15H₂O 計算値 C, 65. 2%；H, 5. 8%；N, 17. 9%。

【0224】出発物質として使用された6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-5-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた：6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-オン(10g)を、0°Cに冷却しておいた濃厚な硫酸(30ml)と、発煙硝酸(30ml)との搅拌混合物に少量ずつ添加した。この混合物を、環境温度で1時間搅拌した。この混合物を、氷と水(500ml)との混合物上に注入した。こうして、6, 7-ジメトキシ-5-ニトロキナゾリン-4-オン(9. 51g)が得られた。

【0225】例1に記載されたのと同様の方法を用いて、こうして得られた化合物を、収率71%で6, 7-ジメトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-5-ニトロキナゾリン、融点151~155°Cに変換した。

【0226】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2. 30 (s, 3H)、3. 86 (s, 3H)、4. 02 (s, 3H)、6. 75 (m, 2H)、6. 88 (d, 1H)、7. 22 (t, 1H)、7. 28 (s,

1 H)、7. 85 (s, 1 H)。

【0227】例 37

反応混合物を2時間で70°Cに加熱したことを除いて、例7に記載されたのと同様の方法を用いて、4-(3'-メチルアニリノ)-7-メチルチオ-6-ニトロキナゾリンを6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-7-メチルチオキナゾリンに還元して、これを、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、収率22%で必要とされた生成物、融点217~218°Cが得られた。

【0228】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2. 33 (s, 3 H)、2. 59 (s, 3 H)、5. 34 (幅広s, 2 H)、6. 90 (d, 1 H)、7. 24 (t, 1 H)、7. 44 (s, 1 H)、7. 50 (s, 1 H)、7. 63 (s, 2 H)、8. 47 (s, 1 H)；元素分析: 実測値 C, 64. 8%; H, 5. 4%; N, 18. 7%; C₁₆H₁₆N₄S 計算値 C, 64. 8%; H, 5. 4%; N, 18. 9%。

【0229】出発物質として使用された4-(3'-メチルアニリノ)-7-メチルチオ-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた: 4-クロロアントラニル酸(17. 2 g)とホルムアミド(10 ml)との混合物を攪拌し、45分間で130°Cに加熱し、かつ75分間で175°Cに加熱した。この混合物をほぼ100°Cに冷却し、かつ2-(2-エトキシエトキシ)エタノール(50 ml)を添加した。こうして形成された溶液を、氷と水との混合物(250 ml)に注入した。沈殿物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、7-クロロキナゾリン-4-オン(15. 3 g, 85%)が得られた。

【0230】この反応を繰り返した後に、7-クロロキナゾリン-4-オン(30 g)を、0°Cに冷却しておいた濃厚な硫酸(60 ml)と発煙硝酸(60 ml)との混合物に少量ずつ添加した。この混合物を環境温度で1時間攪拌し、次に30分間で110°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ氷と水(1 l)との混合物上に注入した。沈殿物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、7-クロロ-6-ニトロキナゾリン-4-オン(38. 1 g)が得られた。

【0231】例1に記載されたのと同様の方法を用いて、こうして得られた物質を、収率59%で7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン、融点271~274°Cに変換した。

【0232】こうして得られた物質の少量(0. 9 g)を、DMA(15 ml)中に溶解した。ナトリウムメタンチオレート(0. 44 g)を添加し、かつ混合物を環境温度で1時間攪拌した。この混合物を、氷酢酸の添加によって酸性化した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を塩化メチレンの下に磨碎した。こうして得られた固体

を、塩化メチレンおよび希薄な水酸化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させ、4-(3'-メチルアニリノ)-7-メチルチオ-6-ニトロキナゾリン(0. 473 g)、融点230~231°Cが得られた。

【0233】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2. 33 (s, 3 H)、2. 63 (s, 3 H)、6. 97 (d, 1 H)、7. 28 (t, 1 H)、7. 61 (s, 1 H)、7. 63 (m, 2 H)、8. 63 (s, 1 H)、9. 70 (s, 1 H)；元素分析: 実測値 C, 58. 6%; H, 4. 6%; N, 17. 2%; C₁₆H₁₆N₄O₂S 計算値 C, 58. 8%; H, 4. 3%; N, 17. 1%。

【0234】例 38

7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0. 4 g)と、木炭上の10%パラジウム触媒(0. 06 g)と、DMF(5 ml)とエタノール(20 ml)との混合物を、水素雰囲気下に5時間攪拌した。この混合物を濾過し、かつ濾液を蒸発させた。残分を、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との極性が次第に減少する混合物を溶離剤として使用することにより逆相シリカ上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、更に、次のものが得られた: 6-ヒドロキシアミノ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0. 038 g)、融点130~147°C。

【0235】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2. 35 (s, 3 H)、4. 02 (s, 3 H)、7. 12 (d, 1 H)、7. 19 (s, 1 H)、7. 34 (t, 1 H)、7. 48 (m, 2 H)、8. 10 (s, 1 H)、8. 70 (s, 1 H)；元素分析: 実測値 C, 44. 0%; H, 3. 5%; N, 10. 5%; C₁₆H₁₆N₄O₂·1H₂O·2CF₃CO₂H 計算値 C, 44. 3%; H, 3. 7%; N, 10. 7%; および6-アミノ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0. 049 g)、融点85~95°C。

【0236】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2. 36 (s, 3 H)、4. 03 (s, 3 H)、7. 12 (d, 1 H)、7. 18 (s, 1 H)、7. 35 (t, 1 H)、7. 45 (m, 2 H)、7. 62 (s, 1 H)、8. 69 (s, 1 H)；元素分析: 実測値 C, 52. 3%; H, 4. 0%; N, 13. 0%; C₁₆H₁₆N₄O·1. 3CF₃CO₂H 計算値 C, 52. 1%; H, 4. 0%; N, 13. 1%。

【0237】出発物質として使用した7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた: 7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0. 35 g)を、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(メタノール(5 ml))にナトリウム(0. 055 g)を添加

して得られた]に少量ずつ添加した。この混合物を攪拌し、かつ還流下に1時間加熱した。ナトリウムの2回目の分量(0.069g)を添加し、かつ混合物を還流下に5時間加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、最初に、水と、メタノールとトリフルオロ酢酸との混合物50:50:0.2および次に、水と、メタノールとトリフルオロ酢酸との極性が次第に減少する混合物を溶離剤として使用することにより逆相シリカ上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0.81g)、融点149~154℃が得られた。

【0238】例 39

1,2-ジプロモエタン(10.9g)を、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(2.5g)と炭酸カリウム(3.69g)とDMF(60ml)との攪拌混合物に添加した。この混合物を環境温度で30分間攪拌し、次に2時間で80℃に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を塩化メチレンおよび水に分配した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(2.8g)、融点86~89℃が得られた。

【0239】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

2.35(s, 3H)、3.89(t, 2H)、3.99(s, 3H)、4.51(t, 2H)、7.21(s, 1H)、7.28(t, 1H)、7.58(s, 1H)、7.62(d, 1H)、7.88(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.94(d, 1H)、9.46(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 55.7%; H, 5.9%; N, 11.9%; C₁₈H₁₉BrN₃O₂, 0.9DMF 計算値 C, 55.5%; H, 5.6%; N, 11.7%。

【0240】例 40

7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.25g)と、アニリン(4ml)との混合物を、環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-(2-アニリノエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.169g)、融点160~162℃が得られた。

【0241】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

2.35(s, 3H)、3.51(m, 2H)、3.97(s, 3H)、4.30(t, 2H)、6.58

(t, 1H)、6.66(d, 2H)、6.94(d, 1H)、7.12(t, 2H)、7.20(s, 1H)、7.28(t, 1H)、7.58(s, 1H)、7.63(d, 1H)、7.87(s, 1H)、8.48(s, 1H)、9.50(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 69.6%; H, 6.2%; N, 13.6%; C₁₈H₁₉N₃O₂, 0.75H₂O 計算値 C, 69.6%; H, 6.2%; N, 13.5%。

【0242】例 41

7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.25g)と、モルホリン(4ml)との混合物を、環境温度で4時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ分を塩化メチレンおよび希薄な炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、ジエチルエーテルの下に磨碎し、6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン(0.198g)、融点168~170℃を生じた。

【0243】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) + (CD₃COCD₃) 2.35(s, 3H)、3.15(t, 4H)、3.81(t, 4H)、3.96(s, 3H)、6.93(d, 1H)、7.21(s, 1H)、7.26(t, 1H)、7.58(s, 1H)、7.63(d, 1H)、7.84(s, 1H)、8.44(s, 1H)、9.58(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 64.3%; H, 6.9%; N, 13.8%; C₁₈H₂₀N₃O₂, 0.9H₂O 計算値 C, 64.3%; H, 6.8%; N, 13.6%。

【0244】例 42

2-メトキシアセチルクロリド(0.085g)をDMF(1ml)中の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.2g)の攪拌溶液に添加し、かつ混合物を環境温度で16時間攪拌した。2-メトキシアセチルクロリド(0.085g)の2回目の量を添加し、かつ混合物を3時間で45℃に加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ酢酸エチル(5ml)を添加した。沈澱物を単離し、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄し、かつ真空下で乾燥させた。こうして、6-メトキシ-7-(2-メトキシアセトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.218g)、融点215~219℃が得られた。

【0245】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.37(s, 3H)、3.43(s, 3H)、4.06(s, 3H)、4.45(s, 2H)、7.16(d, 1H)、7.33(s, 1H)、7.38(t, 1H)、7.52(m, 2H)、8.83(s, 1H)、8.62(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 53.5%; H, 5.8%; N, 10.0%; C₁₈H₂₀N₃O₂, 0.9H₂O 計算値 C, 53.5%; H, 5.8%; N, 10.0%; C₁₈H₂₀N₃O₂, 0.9H₂O

NaO_4 、 1HCl 、 $2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C、53.5
% : H、5.6% ; N、9.9%。

【0246】例 43

6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.25g)と、塩化ベンゾイル(0.148g)と、トリニチルアミン(2ml)とDMF(2ml)との混合物を攪拌し、かつ3時間で100°Cに加熱した。塩化ベンゾイルのもう1つの量(0.296g)を添加し、かつ混合物を更に3時間で100°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンおよび水に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO_4)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-ベンズアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.142g)、融点243~245°Cが得られた。

【0247】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)
2.34(s, 3H)、6.95(d, 1H)、7.27(m, 1H)、7.6(m, 5H)、7.79(d, 1H)、8.01(m, 1H)、8.04(m, 2H)、8.52(s, 1H)、8.90(d, 1H)、9.80(s, 1H)、10.55(s, 1H)；元素分析: 実測値 C、73.2% ; H、5.0% ; N、15.4% ; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ 、0.25 H_2O 計算値 C、73.6% ; H、5.2% ; N、15.6%。

【0248】例 44

6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.75g)と、メチル-3-クロロホルミルプロピオン酸塩(0.451g)と、トリエチルアミン(0.303g)とトルエン(6ml)との混合物を攪拌し、かつ還流下に4時間加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(3-メトキシカルボニルプロピオニアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.46g)、融点202~203°Cが得られた。

【0249】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)
2.34(s, 3H)、2.68(m, 4H)、3.61(s, 3H)、6.95(d, 1H)、7.26(t, 1H)、7.6(s, 2H)、7.74(d, 1H)、7.84(m, 1H)、8.52(s, 1H)、8.70(d, 1H)、9.8(s, 1H)、10.3(s, 1H)；元素分析: 実測値 C、65.3% ; H、5.5% ; N、14.8% ; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ 計算値 C、65.2% ; H、5.5% ; N、15.0%。

【0250】例 45

6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.5g)と、メチル-4-クロロブチレート(1m

l)とトリニチルアミン(0.55ml)との混合物を攪拌し、かつ4時間で100°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンおよび水に分配した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの混合物20:1を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(3-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.32g)が得られた。

【0251】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)
1.92(m, 2H)、2.34(s, 3H)、3.23(m, 4H)、3.61(s, 3H)、6.22(t, 1H)、6.93(d, 1H)、7.18(d, 1H)、7.25(m, 1H)、7.29(t, 1H)、7.6(s, 1H)、7.65(d, 1H)、8.43(s, 1H)、9.25(s, 1H)。

【0252】こうして得られた物質と、ジフェニルエーテル(0.5ml)との混合物を攪拌し、かつ3時間で160°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンと水との間に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO_4)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの混合物20:1を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)キナゾリン(0.053g)、融点212~215°Cが得られた。

【0253】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)
2.15(m, 2H)、2.35(s, 3H)、2.59(t, 2H)、4.01(t, 2H)、7.02(d, 1H)、7.30(t, 1H)、7.6(m, 2H)、7.8(d, 1H)、8.24(d, 1H)、8.55(s, 1H)、8.60(m, 1H)、9.88(s, 1H)；元素分析: 実測値 C、64.8% ; H、5.0% ; N、14.9% ; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ 、0.75 CH_2Cl_2 、0.5 H_2O 計算値 C、64.4% ; H、5.4% ; N、14.6%。

【0254】例 46

フェニルイソシアネート(0.193g)を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.39g)と、-2°Cに冷却しておいたTHF(15ml)との攪拌混合物に添加した。この混合物を5°Cで10分間攪拌し、次に環境温度に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの混合物20:1を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-(3-フェニルウレオド)キナゾリン(0.335g)、融点224~226°Cが得られた。

【0255】 NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
 2.34 (s, 3H)、6.94 (d, 1H)、7.01 (m, 1H)、7.28 (m, 2H)、7.30 (t, 1H)、7.51 (m, 2H)、7.62 (m, 2H)、7.73 (d, 1H)、7.92 (m, 1H)、8.46 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、9.75 (s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 74.0%; H, 5.8%; N, 11.1%; C₁₉H₂₁N₁O₂ 計算値 C, 74.4%; H, 5.7%; N, 11.3%。

【0256】例 47

水 (3m1) 中のシアン酸ナトリウム (0.195g) の溶液を、水 (5m1) および酢酸 (0.1m1) 中の 6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.25g) の搅拌溶液に添加した。この混合物を、環境温度で2時間搅拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、最初に、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物 30:70:0.2、次に混合物 45:55:0.2 を溶離剤として使用することにより、逆相シリカ上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ウレイドキナゾリン (0.047g)、融点 > 230℃ (分解) が得られた。

【0257】 NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
 2.36 (s, 3H)、6.18 (s, 2H)、7.12 (d, 1H)、7.36 (m, 1H)、7.48 (m, 2H)、7.79 (d, 1H)、8.01 (m, 1H)、8.65 (d, 1H)、8.75 (s, 1H)、9.11 (s, 1H)、11.12 (s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 48.8%; H, 4.1%; N, 15.4%; C₁₆H₁₅N₁O₂ 計算値 C, 48.6%; H, 4.0%; N, 15.2%。

【0258】例 48

塩化ベンジル (0.378g) を、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.281g) と、炭酸カリウム (0.414g) と DMA (4m1) との搅拌混合物に添加した。この混合物を環境温度で10分間搅拌し、次に1時間で60℃に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、最初に、塩化メチレン、次に塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.225g)、融点 203~205℃が得られた。

【0259】 NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
 2.34 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、5.28 (s, 2H)、6.93 (d, 1H)、7.27

(t, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.22~7.55 (m, 5H)、7.58 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.87 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、9.41 (s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 74.0%; H, 5.8%; N, 11.1%; C₁₉H₂₁N₁O₂ 計算値 C, 74.4%; H, 5.7%; N, 11.3%。

【0260】例 49

臭化イソプロピル (0.246g) を、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.281g) と、炭酸カリウム (0.414g) と DMA (3m1) との搅拌混合物に添加した。この混合物を環境温度で30分間搅拌し、次に1時間で70℃に加熱した。この混合物を、酢酸エチルおよび水に分配した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、かつ蒸発させて、7-イソプロピオキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.28g)、融点 218~221℃が得られた。

【0261】 NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

20 1.36 (d, 6H)、2.34 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)、4.83 (m, 1H)、6.94 (d, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.27 (t, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、8.43 (s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 69.4%; H, 6.7%; N, 12.0%; C₁₉H₂₁N₁O₂ 計算値 C, 69.0%; H, 6.6%; N, 12.4%。

【0262】例 50

30 ヨウ化エチル (0.624g) を、6, 7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.534g) と、炭酸カリウム (0.828g) と DMA (10m1) との搅拌混合物に添加した。この混合物を、2時間で50℃に加熱した。ヨウ化エチルの2回目の量 (0.624g) を添加し、かつ混合物を2時間で60℃に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、最初に、塩化エチレン、次に、塩化エチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6, 7-ジエトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.26g)、融点 178~180℃が得られた。

【0263】 NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

1.43 および 1.44 (2t', s, 6H)、2.34 (s, 3H)、4.2 (m, 4H)、6.92 (d, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.26 (t, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、8.42 (s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 69.1%; H, 6.6%; N, 12.2%; C₁₉H₂₁N₁O₂ 計算値 C, 69.0%; H, 6.6%; N, 12.4%。

8. 7% : H, 6. 6% : N, 12. 6%.

【0264】例 51

2-ブロモニチルメチルニーテル (0. 834 g) を、6. 7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 534 g) と、炭酸カリウム (0. 828 g) とDMA (10 ml) との攪拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして得られたゴム状物を酢酸エチル (4 ml) 中に溶解し、ジエチルニーテル中の塩化水素の飽和溶液の添加によって酸性化した。この沈殿物を、単離した。こうして、6, 7-ジ(2-メトキシエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンヒドロクロリド (0. 292 g)、融点218~220°Cが得られた。

【0265】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)

2. 34 (s, 3H)、3. 36 (s, 6H)、3. 75~3. 8 (m, 4H)、4. 1~4. 5 (m, 4H)、7. 14 (d, 1H)、7. 37 (t, 1H)、7. 40 (s, 1H)、7. 48 (m, 2H)、8. 35 (s, 1H)、8. 79 (s, 1H)；元素分析：実測値 C, 59. 8% ; H, 6. 4% ; N, 9. 9% ; $C_{11}H_{15}N_3O_2$ 1HCl 計算値 C, 60. 0% ; H, 6. 2% ; N, 10. 0%.

【0266】例 52

1, 2-ジブロモエタン (0. 376 g) を、6, 7-ジヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 534 g) と、炭酸カリウム (0. 828 g) とDMA (20 ml) との攪拌混合物に添加した。この混合物を、30分間で100°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6, 7-エチレンジオキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 23 g)、融点223~226°Cが得られた。

【0267】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)

2. 34 (s, 3H)、4. 40 (s, 4H)、7. 14 (d, 1H)、7. 17 (s, 1H)、7. 26 (t, 1H)、7. 66 (m, 2H)、8. 10 (s, 1H)、8. 43 (s, 1H)、9. 38 (s, 1H)；元素分析：実測値 C, 67. 5% ; H, 5. 1% ; N, 13. 0% ; $C_{11}H_{15}N_3O_2$ 0. 33H₂O, 0. 25EtOAc 計算値 C, 67. 2% ; H, 5. 5% ; N, 13. 1%.

【0268】例 53

6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナ

ゾリン (0. 415 g) とモルホリン (2 ml) との混合物を攪拌し、かつ2時間で60°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ沈殿物を単離した。こうして得られた固体を、塩化メチレンと水との間に分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、かつ蒸発させた。こうして、6-モルホリノメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 195 g)、融点191~193°Cが得られた。

【0269】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)

2. 34 (s, 3H)、2. 49 (t, 4H)、3. 62 (t, 4H)、3. 69 (s, 2H)、6. 96 (d, 1H)、7. 29 (t, 1H)、7. 69 (m, 2H)、7. 74 (d, 1H)、7. 85 (m, 1H)、8. 45 (s, 1H)、8. 55 (s, 1H)、9. 71 (s, 1H)；元素分析：実測値 C, 71. 2% ; H, 6. 8% ; N, 16. 2% ; $C_{11}H_{15}N_3O$ 計算値 C, 71. 2% ; H, 6. 6% ; N, 16. 6%.

【0270】例 54

6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 3 g) と、アニリン (0. 085 g) とDMA (5 ml) との混合物を攪拌し、かつ2時間で80°Cに加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、油としての6-アニリノメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 254 g) が得られ、この油を、酢酸エチル中に溶解した。ジエチルエーテル中の塩化水素の飽和溶液を添加し、こうして形成された沈殿を単離した。こうして、6-アニリノメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンジヒドロクロリド、融点216~221°Cが得られた。

【0271】NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3)

2. 30 (s, 3H)、4. 45 (s, 2H)、6. 6 (t, 1H)、6. 7 (d, 2H)、7. 05 (d, 1H)、7. 08 (d, 1H)、7. 10 (d, 1H)、7. 31 (m, 1H)、7. 5 (m, 2H)、7. 88 (d, 1H)、8. 06 (m, 1H)、8. 83 (s, 1H)、9. 02 (s, 1H)；元素分析：実測値 C, 60. 4% ; H, 5. 8% ; N, 12. 9% ; $C_{12}H_{16}N_4$ 2HCl 1. 33H₂O 計算値 C, 60. 4% ; H, 5. 6% ; N, 12. 8%.

【0272】例 55

ナトリウムメトキシド (0. 073 g) を、6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 3 g) とメタノール (5 ml) との攪拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度で2時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤とし

て使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、ゴム状物としての6-メトキシメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.045g)が得られた。

【0273】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.36(s, 3H)、3.39(s, 3H)、4.62(s, 2H)、7.07(d, 1H)、7.35(t, 1H)、7.58(s, 2H)、7.82(d, 1H)、7.92(d, 1H)、8.65(s, 1H)、8.76(s, 1H)。

【0274】例 56

6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.5g)と2-メトキシエタノール(2.5m^l)との混合物を攪拌し、かつ2時間で80℃に加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ塩化メチレンおよび水に分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、油としての6-(2-メトキシエトキシメチル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.211g)が得られた。

【0275】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.34(s, 3H)、3.27(s, 3H)、3.53(m, 2H)、3.63(m, 2H)、4.67(s, 2H)、6.96(d, 1H)、7.28(t, 1H)、7.7(m, 2H)、7.8(m, 2H)、8.5(s, 1H)、8.57(s, 1H)、9.8(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 68.5%; H, 6.8%; N, 12.5%; C₁₂H₁₁N₂O₂ 計算値 C, 68.6%; H, 6.7%; N, 12.6%。

【0276】例 57

ナトリウムメタンチオラート(0.141g)を、6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.6g)と、トリエチルアミン(0.203g)とDMF(2m^l)との攪拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度で4時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、油が得られ、この油をヘキサンとジエチルエーテルとの混合物の下に磨碎し、4-(3'-メチルアニリノ)-6-メチルチオメチルキナゾリン(0.205g)、融点134~136℃を生じた。

【0277】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.01(s, 3H)、2.34(s, 3H)、3.88(s, 2H)、6.97(d, 1H)、7.28(t, 1H)、7.6(m, 2H)、7.75(d, 1H)、7.83(m, 1H)、8.45(d, 1H)、8.58(s, 1H)、9.8(幅広s, 1H); 元素

分析: 実測値 C, 69.7%; H, 5.8%; N, 14.2%; C₁₂H₁₁N₂S, 0.1C₂H₅ 計算値 C, 69.5%; H, 6.1%; N, 13.8%。

【0278】例 58

トリニチルアミン(0.1m^l)を、6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.33g)と、ベンゼンチオール(0.11g)とDMA(2m^l)との攪拌混合物に添加した。この混合物を、環境温度で5時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-フェニルチオメチルキナゾリン(0.155g)、融点145~148℃が得られた。

【0279】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.34(s, 3H)、4.41(s, 2H)、6.96(d, 1H)、7.24(t, 1H)、7.3(s, 5H)、7.65(m, 2H)、7.72(d, 1H)、7.86(m, 1H)、8.54(d, 1H)、8.55(s, 1H)、9.73(s, 1H); 元素分析:

実測値 C, 73.7%; H, 5.3%; N, 11.5%; C₁₂H₁₁N₂S 計算値 C, 73.9%; H, 5.4%; N, 11.8%。

【0280】例 59

スクシニルジクロリド(0.207g)を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.32g)と、トリエチルアミン(0.128g)とトルエン(5m^l)との混合物に添加した。この混合物を攪拌し、かつ還流下に2時間加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-6-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)キナゾリン(0.082g)、融点>150℃が得られた。

【0281】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.34(s, 3H)、2.90(s, 4H)、6.98(d, 1H)、7.28(t, 1H)、7.61(d, 2H)、7.75(m, 1H)、7.88(d, 1H)、8.50(d, 1H)、8.64(s, 1H)、9.95(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 64.9%; H, 5.2%; N, 15.2%; C₁₂H₁₁N₂O₂ 0.4HCl, 0.4CH₃OH 計算値 C, 64.8%; H, 5.0%; N, 15.6%。

【0282】例 60

3-クロロアセチルクロリド(0.473g)を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(1g)と、トリエチルアミン(0.423g)とDMF(5m^l)との混合物に添加した。この混合物を攪拌

し、かつ2時間で50℃に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(2-クロロアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.775g)、融点>290℃が得られた。

【0283】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.32(s, 3H)、4.33(s, 2H)、6.94(d, 1H)、7.25(t, 1H)、7.6(m, 2H)、7.75(d, 1H)、7.84(m, 1H)、8.50(s, 1H)、8.68(d, 1H)、9.80(s, 1H)、10.57(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 57.5%; H, 4.2%; N, 11.5%; C₁₁H₁₁BrN₂O 計算値 C, 57.0%; H, 4.5%; N, 11.7%。

【0284】例 61

ナトリウムシアノホウ化水素(0.2g)を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.5g)と、ホルムアルデヒド(水中で37%の溶液、0.8m1)とアセトニトリル(15m1)との混合物に少量ずつ添加した。この混合物を、環境温度で45分間攪拌した。この混合物を冰酢酸の添加によって中和し、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと2Nの水酸化ナトリウム水溶液との間に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-ジメチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.237g)、融点>200℃(分解)が得られた。

【0285】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.33(s, 3H)、3.06(s, 6H)、6.95(d, 1H)、7.26(t, 1H)、7.41(s, 1H)、7.48(d, 1H)、7.6(m, 2H)、7.65(d, 1H)、8.37(s, 1H)、9.5(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 71.2%; H, 6.3%; N, 19.4%; C₁₁H₁₁N₂O₂ 計算値 C, 71.5%; H, 6.6%; N, 19.6%。

【0286】例 62

DMAをDMFの代りに使用し、かつ反応混合物を4時間で80℃に加熱したことを除いて、例39に記載されたのと同様の方法を用いて、6-ヒドロキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンを1,2-ジブロモエタンと反応させ、収率47%で6-(2-ブロモエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点129~135℃を生じた。

【0287】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

2.35(s, 3H)、3.92(t, 2H)、4.52(t, 2H)、6.95(d, 1H)、7.28(t, 1H)、7.53(m, 1H)、7.63(m, 2H)、7.74(d, 1H)、7.96(d, 1H)、8.49(s, 1H)、9.52(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 57.5%; H, 4.2%; N, 11.5%; C₁₁H₁₁BrN₂O 計算値 C, 57.0%; H, 4.5%; N, 11.7%。

【0288】例 63

2-ブロモニチルメチルニーテルを、1,2-ジブロモエタンの代りに使用したこと除いて、例62に記載された方法を繰返した。こうして、収率52%で6-(2-メトキシエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、融点177~179℃が得られた。

【0289】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.35(s, 3H)、3.36(s, 3H)、3.76(t, 2H)、4.29(t, 2H)、6.95(d, 1H)、7.28(m, 1H)、7.51(m, 1H)、7.62(s, 1H)、7.65(d, 1H)、7.72(d, 1H)、7.95(d, 1H)、8.49(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 69.4%; H, 6.2%; N, 13.2%; C₁₁H₁₁N₂O₂ 0.1H₂O 計算値 C, 69.4%; H, 6.2%; N, 13.5%。

【0290】例 64

ジメチルアミンガスを、DMA(5m1)中の6-(2-ブロモエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.237g)の攪拌溶液中に導入し、かつ混合物を環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンヒドロブロミド(0.177g)、融点83~86℃が得られた。

【0291】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.35(s, 3H)、2.5(s, 6H)、3.09(t, 2H)、4.35(t, 2H)、6.96(d, 1H)、7.29(m, 1H)、7.50(m, 1H)、7.62(m, 2H)、7.64(d, 1H)、7.98(d, 1H)、8.49(s, 1H)、9.54(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 56.6%; H, 5.9%; N, 13.6%; C₁₁H₁₁N₂O₂ 0.1H₂Br 計算値 C, 56.6%; H, 5.7%; N, 13.9%。

【0292】例 65

シアノ化ナトリウム(0.121g)およびトリエチルアミン(0.303g)を、更に、6-ブロモメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.3g)とDMA(5m1)との混合物に添加した。この混合物

を、環境温度で16時間搅拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、固体としての6-シアノメチル-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.084g)が得られた。

【0293】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.34(s, 3H)、4.24(s, 2H)、6.98(d, 1H)、7.29(t, 1H)、7.61(m, 2H)、7.83(s, 2H)、8.56(s, 1H)、8.62(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 72.7%; H, 4.9%; N, 19.6%; C₁₃H₁₄N₄O 計算値 C, 72.8%; H, 5.2%; N, 20.0%。

【0294】例 66

ジー(1-イミダゾリル)ケトン(0.421g)を、7-カルボキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.558g)と、THF(40m1)とDMF(20m1)との混合物に添加した。この混合物を搅拌し、かつ90分間で40℃に加熱した。この混合物を5℃に冷却し、かつジメチルアミンを40分間で該混合物中に導入した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を水の下に磨碎した。こうして得られた固体を単離し、かつ乾燥させた。こうして、7-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.55g)、融点207~209℃が得られた。

【0295】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃ + CD₃CO₂D) 2.35(s, 3H)、2.96(s, 3H)、3.07(s, 3H)、7.04(d, 1H)、7.32(t, 1H)、7.63(m, 1H)、7.66(s, 2H)、7.82(d, 1H)、8.60(d, 1H)、8.64(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 69.6%; H, 5.8%; N, 18.1%; C₁₃H₁₄N₄O 計算値 C, 69.8%; H, 5.9%; N, 18.1%。

【0296】例 67

例1に記載されたのと同様の方法を用いて、4-クロロ-6-モルホリノキナゾリンを3-メチルアニリンと反応させ、収率76%で4-(3'-メチルアニリノ)-6-モルホリノキナゾリンヒドロクロリド、融点276~278℃を生じた。

【0297】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.38(s, 3H)、3.41(m, 4H)、3.82(m, 4H)、7.18(d, 1H)、7.38(m, 1H)、7.48(s, 1H)、7.50(d, 1H)、7.87(s, 2H)、8.08(s, 1H)、8.75(s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 63.9%; H, 6.0%; N, 15.4%; C₁₃H₁₄N₄O·1HCl 計算値 C, 64.1%; H, 5.5%; N, 15.8%。

9%: N, 15.8%。

【0298】出発物質として使用された4-クニコ-6-モルホリノキナゾリンは、次のようにして得られた: 5-クニコ-2-ニトニ安息香酸(20.2g)とモルホリン(50m1)との混合物を搅拌し、かつ還流下に3時間加熱した。この混合物を、蒸発させた。水(100m1)を添加し、かつ混合物を濃厚な塩酸の添加によってpH2に酸性化した。沈澱物を単離し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、2-ニトロ-5-モルホリノ安息香酸(24.3g)が得られた。

【0299】こうして得られた物質の少量(10g)と、木炭上の10%パラジウム触媒(1g)とDMA(150m1)との混合物を40℃に加熱し、かつ水素雰囲気下に4時間搅拌した。この混合物を濾過し、かつ濁液を蒸発させた。この残分を、ジニチルエーテルの下に磨碎し、5-モルホリノアントラニル酸(6.05g)を生じた。

【0300】こうして得られた物質の少量(5.5g)とホルムアミド(20m1)との混合物を搅拌し、かつ4時間で170℃に加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ沈澱物を単離し、更に、ホルムアミドと、酢酸エチルとジエチルエーテルとで洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、6-モルホリノキナゾリン-4-オノ(4.8g)、融点270~273℃が得られた。

【0301】塩化ホスホリル(0.664g)を、6-モルホリノキナゾリン(0.5)gと、N,N-ジメチルアニリン(0.471g)とトルエン(10m1)との搅拌混合物に添加した。この混合物を、還流下に1時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、トルエン(25m1)で希釈し、かつ希薄な塩化アンモニウム水溶液で抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、固体としての4-クロロ-6-モルホリノキナゾリン(0.52g)が得られた。

【0302】例 68

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.449g)と、1,3-フェニレンジアミン(0.433g)とTHF(16m1)との混合物を搅拌し、かつ還流下に20時間加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈澱物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、4-(3'-アミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリンヒドロクロリド(0.367g)、融点242~243℃が得られた。

【0303】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 3.97(s, 3H)、4.0(s, 3H)、6.64(m, 1H)、6.95(d, 1H)、7.02(d, 1H)、7.16(t, 1H)、7.87(s, 1H)、8.25(s, 1H)、8.72(s, 1H)、

10. 99 (幅広 s, 1H) : 元素分析: 実測値 C 57.6%; H, 5.0%; N, 16.4%; C₁₆H₁₈N₂O₂, 1HCl, 0.1H₂O 計算値 C, 57.4%; H, 5.2%; N, 16.7%。

【0304】例 69

例68に記載されたと同様の方法を用いて、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンを3-アミノフェノールと反応させ、収率9.2%で4-(3'-ヒドロキシアニノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン、融点256~257°Cを生じた。

【0305】NMRスペクトル: 3.98 (s, 3H)、4.02 (s, 3H)、6.75 (m, 1H)、7.12 (d, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.25 (t, 1H)、7.42 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、9.5 (幅広の膨張, 1H)、11.4 (幅広s, 1H) : 元素分析: 実測値 C, 57.1%; H, 4.8%; N, 12.1%; C₁₆H₁₈N₂O₂, 1HCl, 0.25H₂O 計算値 C, 56.8%; H, 4.9%; N, 12.4%。

【0306】例 70

4-クロロ-6-ビペリジノキナゾリン (0.371g) と、3,4-ジクロロアニリン (0.243g) と、イソプロパノール (3m1) とTHF (4m1) の混合物を搅拌し、かつ還流下に3時間加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈澱物を単離し、THFおよびジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、4-(3',4'-ジクロロアニリノ)-6-ビペリジノキナゾリンヒドロクロリド (0.331g, 54%)、融点>280°Cが得られた。

【0307】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 1.68 (m, 6H)、3.49 (m, 4H)、7.7~8.0 (m, 5H)、8.13 (s, 1H)、8.81 (s, 1H) : 元素分析: 実測値 C, 56.4%; H, 4.7%; N, 13.6%; C₁₆H₁₈C₁N₂O₂, 0.9HCl 計算値 C, 56.3%; H, 4.7%; N, 13.8%。

【0308】出発物質として使用された4-クロロ-6-ビペリジノキナゾリンは、次のようにして得られた: 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 (13.7g) と、ビペリジン (27m1) とDMA (100m1) の混合物を搅拌し、かつ18時間で120°Cに加熱した。この混合物を、蒸発させた。残分を水中に溶解し、かつ溶液を2Nの水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH10に塩基性化した。この溶液を、酢酸エチルで抽出した。水層を濃厚な塩酸の添加によってpH2に酸性化し、かつ酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、かつ蒸発させ、2-ニトロ-5-ビペリジノ安息香酸 (16.25g)、融点130~140°Cを生じた。

【0309】こうして得られた物質の少量 (10g)

と、木炭上の10%パラジウム触媒 (1g) とDMA (150m1) との混合物を40°Cに加熱し、かつ水素雰囲気下に4時間搅拌した。この混合物を濾過し、かつ濾液を蒸発させた。こうして、油としての5-ビペリジノアントラニル酸 (12.1g) が得られ、これを、更に精製せずに使用した。

【0310】こうして得られた物質とホルムアミド (50m1) との混合物を搅拌し、かつ90分間で170°Cに加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈澱物を単離し、ホルムアミドおよびジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、6-ビペリジノキナゾリン-4-オン (5.95g)、融点160~166°Cが得られた。

【0311】塩化ホスホリル (5.37g) を、6-ビペリジノキナゾリン (4g) と、N,N-ジメチルアニリン (3.81g) とトルエン (70m1) との搅拌混合物に添加した。この混合物を、還流下に2時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、トルエン (80m1) で希釈し、かつ希薄な塩化アンモニウム水溶液で抽出した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンと酢酸エチルとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、固体としての4-クロロ-6-ビペリジノキナゾリン (2.01g) が得られた。

【0312】例 71

7-メチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン (1g) と、木炭上の10%パラジウム触媒 (0.1g) とDMA (20m1) との混合物を搅拌し、かつ水素雰囲気下に3時間で50°Cに加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつ濾過した。この濾液を蒸発させ、かつ残分を塩化メチレンおよび水酸化アンモニウム水溶液に分配した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、かつ蒸発させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-アミノ-7-メチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0.056g, 6%)、融点229~232°Cが得られた。

【0313】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.31 (s, 3H)、2.86 (d, 3H)、5.10 (幅広s, 2H)、5.98 (幅広s, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.84 (d, 1H)、7.20 (m, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.62 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、9.10 (幅広s, 1H) : 元素分析: 実測値 C, 65.9%; H, 5.8%; N, 23.8%; C₁₆H₁₈N₂O₂, 0.1H₂O, 0.15CH₂C₁ 計算値 C, 66.2%; H, 5.9%; N, 23.7%。

【0314】出発物質として使用された7-メチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは、次のようにして得られた：7-クニコ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(10.5g)と、メチルアミンのエタノール溶液(30%重量/容量:100ml)とエタノール(100ml)との混合物を、環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、必要とされた出発物質を生じ、これを、更に精製せずに使用した。

【0315】例 72

亜硝酸第三ブチル(0.051g)を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノキナゾリン(0.167g)と、65℃に加熱しておいたDMF(5ml)との混合物に添加した。この混合物を、30分間で65℃に加熱した。亜硝酸第三ブチルの2回目の量(0.051g)を添加し、かつ混合物を環境温度で65時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、メタノールと、水とトリフルオロ酢酸との混合物60:40:0.2を溶離剤として使用することにより逆相カラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノキナゾリン(0.066g, 41%)、融点227~229℃が得られた。

【0316】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.33(s, 3H)、3.50(m, 4H)、3.82(m, 4H)、6.93(d, 1H)、7.14(d, 1H)、7.56(d, 1H)、7.57(s, 1H)、7.59(m, 1H)、8.49(d, 1H)、8.75(s, 1H)、10.93(幅広s, 1H)。

【0317】出発物質として使用された6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノキナゾリンは、次のようにして得られた。

【0318】7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(1g)とモルホリン(0.306ml)との混合物を攪拌し、かつ3時間で70℃に加熱した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を塩化メチレンの下に磨碎した。こうして、4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノキナゾリン(1.02g)、融点212~215℃が得られた。

メチルアニリノ)-7-モルホリノ-6-ニトロキナゾリン(1.02g)、融点212~215℃が得られた。

【0319】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.34(s, 3H)、3.11(t, 4H)、3.74(t, 4H)、6.97(d, 1H)、7.28(t, 1H)、7.31(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.64(d, 1H)、7.62(s, 1H)、7.64(d, 1H)、8.58(s, 1H)、9.19(s, 1H)、9.90(幅広s, 1H)；元素分析: 実測値 C, 55.7%；H, 16.4%；N, 4.7%；C₁₂H₁₄N₂O₃；計算値 C, 55.4%；H, 16.4%；N, 4.6%。

【0320】反応を環境温度で行ったことを除いて、例70に記載されたのと同様の方法を用いて、4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノ-6-ニトロキナゾリンを還元して、収率48%で6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)-7-モルホリノキナゾリン、融点211~213℃を生じた。

【0321】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.32(s, 3H)、2.98(m, 4H)、3.84(m, 4H)、5.24(幅広s, 2H)、6.92(d, 1H)、7.18(s, 1H)、7.25(t, 1H)、7.52(s, 1H)、7.62(d, 2H)、8.38(s, 1H)、9.37(幅広s, 1H)；元素分析: 実測値 C, 67.7%；H, 6.4%；N, 20.5%；C₁₂H₁₄N₂O；計算値 C, 68.0%；H, 6.3%；N, 20.9%。

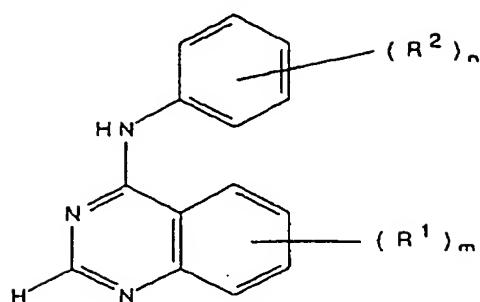
【0322】例 73

反応混合物を還流下に2時間加熱したことを除いて、例1に記載されたのと同様の方法を用いて、適当な4-クロロキナゾリンを適当なアニリンと反応させ、塩酸塩として(別記しない限り)、次の表に記載された化合物、陽子磁気共鳴分光分析および元素分析によって確認された構造が得られた。

【0323】

【表4】

表 I V



例 73	(R ¹) _m	(R ²) _n	融点 (°C)
化合物No.			
1 ^a	6, 7-ジメトキシ	3'-シアノ	> 240
2 ^b	6, 7-ジメトキシ	3'-アセチル	> 240
3 ^c	6, 7-ジメトキシ	2', 6'-ジフルオロ	> 240
4 ^d	2-ビペリジノ	3'-メチル	230 ~ 232

【0324】註

a. 最初に塩酸塩として得られた生成物を、次のように相応する遊離塩基に変換した。この塩を、塩化メチレンと1Nの水酸化ナトリウム水溶液との混合物で処理した。この混合物を濾過し、こうして単離された固体を塩化メチレンとメタノールとの混合物10:1で洗浄し、かつ乾燥させた。こうして必要とされた遊離塩基、融点>240°Cが得られた；NMRスペクトル：(CD₃OD) 3. 97 (s, 3H)、4. 0 (s, 3H)、7. 22 (s, 1H)、7. 55 (m, 1H)、7. 62 (m, 1H)、7. 83 (s, 1H)、8. 16 (m, 1H)、8. 38 (m, 1H)、8. 56 (s, 1H)、9. 67 (幅広s, 1H)；元素分析：実測値 C, 66. 0%; H, 4. 6%; N, 18. 0%; C₁₁H₁₁N₁O₂. 0. 2H₂O 計算値 C, 65. 9%; H, 4. 7%; N, 18. 1%。

【0325】b. 生成物は、次の分析データ：実測値 C, 58. 3%; H, 5. 0%; N, 11. 2%; C₁₁H₁₁N₁O₂. 1HCl 1. 0. 5H₂O 計算値 C, 58. 6%; H, 5. 2%; N, 11. 4%; および次の特性NMRデータを生じた：2. 62 (s, 3H)、3. 99 (s, 3H)、4. 04 (s, 3H)、7. 43 (s, 1H)、7. 62 (m, 1H)、7. 90 (m, 1H)、8. 05 (m, 1H)、8. 29 (m, 1H)、8. 47 (s, 1H)、8. 84 (s, 1H)

H)、11. 74 (幅広s, 1H)。

【0326】c. 最初に塩酸塩として得られた生成物を、次のように相応する遊離塩基に変換した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、かつ乾燥させた。この残分を、塩化メチレンとメタノールとの混合物19:1を溶媒として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、必要とされた遊離塩基、融点>240°Cが得られた。

【0327】NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 3. 82 (s, 6H)、7. 05~7. 35 (m, 3H)、7. 72 (s, 1H)、8. 21 (s, 1H)、9. 34 (幅広s, 1H)；元素分析：実測値 C, 60. 6%; H, 4. 1%; N, 13. 4%; C₁₆H₁₁F₂N₁O₂ 計算値 C, 60. 6%; H, 4. 1%; N, 13. 2%。

【0328】d. 生成物は、次の分析データ：実測値 C, 67. 8%; H, 6. 9%; N, 15. 3%; C₁₆H₁₁N₁O₂. 1. 03HCl 計算値 C, 67. 4%; H, 6. 5%; N, 15. 7%; および次の特性NMRデータを生じた：(CD₃SOCD₃) 1. 63 (m, 6H)、2. 35 (s, 3H)、3. 45 (m, 4H)、7. 13 (d, 1H)、7. 36 (m, 1H)、7. 45 (m, 2H)、7. 75 (d, 1H)、7. 84 (m, 1H)、8. 69 (s, 1H)、8. 88 (d, 1H)、11. 2 (幅広s, 1H)。

【0329】例 74

4-クロコ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0. 674 g) と 1, 2-フェニレンジアミン (0. 649 g) と THF (24 ml) との混合物を攪拌し、かつ還流下に40時間加熱した。この混合物を、環境温度に冷却した。沈殿物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。こうして、4-(2'-アミノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリンヒドロクロリド (0. 83 g, 83%)、融点241~243°Cが得られた。

【0330】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 3. 98 (s, 6H)、6. 68 (m, 1H)、6. 87 (d, 1H)、7. 12 (m, 2H)、7. 40 (s, 1H)、8. 29 (s, 1H)、8. 68 (s, 1H)、11. 05 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 57. 9%; H, 5. 2%; N, 16. 6%; C₁₆H₁₆N₂O₂ 1HCl 計算値 C, 57. 7%; H, 5. 15%; N, 16. 8%。

【0331】例 75

例74に記載されたのと同様の方法を用いて、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンを1, 4-フェニレンジアミンと反応させ、収率85%で4-(4'-アミノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリンヒドロクロリド、融点274~276°Cが得られた。

【0332】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 3. 95 (s, 3H)、3. 98 (s, 3H)、6. 75 (d, 2H)、7. 35 (s, 1H)、7. 38 (d, 2H)、8. 25 (s, 1H)、8. 67 (s, 1H)、11. 05 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 57. 6%; H, 5. 0%; N, 16. 9%; C₁₆H₁₆N₂O₂ 1HCl 計算値 C, 57. 7%; H, 5. 15%; N, 16. 8%。

【0333】例 76

ナトリウムシアノホウ化水素 (0. 013 g) を、6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 5 g) と、ホルムアルデヒド (水中で37%の溶液、0. 16 ml) と DMA (5 ml) との混合物に添加した。この混合物を、環境温度で1時間攪拌した。この混合物を、氷酢酸の添加によって中和した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-メチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 15 g, 28%)、融点99~102°Cが得られた。

【0334】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)

2. 34 (s, 3H)、2. 85 (d, 3H)、6. 32 (q, 1H)、6. 96 (d, 1H)、7. 20 (d, 1H)、7. 28 (m, 2H)、7. 54 (d, 1H)、7. 6 (m, 2H)、8. 48 (s, 1H)、9. 52 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 7

0. 8%; H, 5. 9%; N, 20. 5%; C₁₆H₁₆N₂O₂ 1. 0. 4H₂O 計算値 C, 70. 7%; H, 6. 2%; N, 20. 6%。

【0335】例 77

6-アミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 05 g) と、ベンズアルデヒド (0. 02 ml) とメタノール (5 ml) との混合物を攪拌し、かつ還流下に1時間加熱した。この混合物を環境温度に冷却し、かつナトリウムホウ化水素 (0. 0076 g) を少量ずつ添加した。この混合物を、環境温度で16時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンと酢酸ニチルとの混合物 4:1 を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-ベンジルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 068 g) が得られた。

【0336】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2. 35 (s, 3H)、4. 36 (d, 1H)、6. 67 (t, 1H)、6. 93 (d, 1H)、7. 2~7. 7 (m, 11H)、8. 33 (s, 1H)、9. 26 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 77. 3%; H, 6. 1%; N, 16. 0%; C₂₂H₂₂N₂O₂ 0. 125H₂O 計算値 C, 77. 1%; H, 5. 9%; N, 16. 4%。

【0337】例 78

DMA (3 ml) をジメチルアミンガスで飽和させ、かつ6-(2-クロロアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 2 g) を添加した。この混合物を、環境温度で18時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残分を、塩化メチレンとメタノールとの極性が次第に増大する混合物を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、6-(2-ジメチルアミノアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン (0. 127 g, 62%)、融点146~148°Cが得られた。

【0338】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2. 32 (s, 9H)、3. 14 (s, 2H)、6. 94 (d, 1H)、7. 26 (t, 1H)、7. 65 (m, 2H)、7. 75 (d, 1H)、8. 13 (m, 1H)、8. 53 (s, 1H)、8. 61 (d, 1H)、9. 64 (幅広s, 1H)、9. 89 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 67. 7%; H, 6. 5%; N, 20. 6%; C₂₂H₂₂N₂O 計算値 C, 68. 0%; H, 6. 3%; N, 20. 9%。

【0339】例 79

例11に記載されたのと同様の方法を用いて、4-(3'-アミノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリンヒドロクロリドを、無水酢酸と反応させた。この粗製生成物を、塩化メチレンと、メタノールとアンモニアとの混

合物150:8:1を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、収率47%で4-(3'-アセトアミドアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン、融点252~255℃が得られた。

【0340】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
2.06 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)、3.96 (s, 3H)、7.18 (s, 1H)、7.27~7.35 (m, 2H)、7.45 (m, 1H)、7.87 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、9.5 (幅広s, 1H)、9.9 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 62.9%; H, 5.5%; N, 16.1%; C₁₃H₁₁N₁O₃, 0.25H₂O 計算値 C, 63.1%; H, 5.4%; N, 16.3%。

【0341】例 80
4-(3'-アミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリンヒドロクロリド(0.083g)と、塩化ベンゾイル(0.042g)と、トリエチルアミン(0.101g)とDMF(1.5ml)との混合物を、環境温度で20時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、かつ残

10 20

分を、塩化メチレンと、メタノールとアンモニアとの混合物100:8:1を溶離剤として使用することによりカラムクロマトグラフィー処理によって精製した。こうして、4-(3'-ベンズアミドアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.15g, 15%)、融点239~242℃が得られた。

【0342】NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃)
3.92 (s, 3H)、3.96 (s, 3H)、7.18 (s, 1H)、7.34 (t, 1H)、7.45~7.63 (m, 5H)、7.87 (s, 1H)、7.96 (m, 2H)、8.26 (t, 1H)、8.45 (s, 1H)、9.52 (幅広s, 1H)、10.29 (幅広s, 1H); 元素分析: 実測値 C, 65.9%; H, 5.3%; N, 13.0%; C₁₃H₁₁N₁O₃, 0.3CH₃OH, 0.75H₂O 計算値 C, 66.1%; H, 5.4%; N, 13.2%。

【0343】例 81

次のものは、ヒトにおける治療または予防の使用のための式Iの化合物またはその製薬学的に認容性の塩(この後の化合物X)を含有する代表的な製薬学的投薬量を説明する:

	mg/錠剤
(a) 錠剤 I	
化合物 X	100
ラクトース Ph. Eur	182.75
クロスカルメロースナトリウム	12.0
トウモロコシスターーチペースト(5% w/v ペースト)	2.25
ステアリン酸マグネシウム	3.0
(b) 錠剤 II	mg/錠剤
化合物 X	50
ラクトース Ph. Eur	223.75
クロスカルメロースナトリウム	6.0
トウモロコシスターーチ	15.0
ポリビニルピロリドン	(5% w/v ペースト) 2.25
ステアリン酸マグネシウム	3.0
(c) 錠剤 III	mg/錠剤
化合物 X	1.0
ラクトース Ph. Eur	93.25
クロスカルメロースナトリウム	4.0
トウモロコシスターーチペースト(5% w/v ペースト)	0.75
ステアリン酸マグネシウム	1.0
(d) カプセル剤	mg/カプセル剤
化合物 X	10
ラクトース Ph. Eur	488.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
(e) 注射液 I	(50mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
1Mの水酸化ナトリウム溶液	
0.1Mの塩酸(pHを7.6に調節するため)	15.0% w/v
ポリエチレングリコール 400	4.5% w/v
注射用の水、100%になるまでの添加量	

99

(f)	注射液 I I	(10mg/ml)
	化合物 X	1.0% w/v
	磷酸ナトリウム BP	3.6% w/v
	0.1Mの水酸化ナトリウム溶液	15.0% w/v
	注射用の水、100%になるまでの添加量	
(g)	注射液 I I I (1mg/ml、pH6に緩衝剤で処理される)	
	化合物 X	0.1% w/v
	磷酸ナトリウム BP	2.26% w/v
	クエン酸	0.38% w/v
	ポリエチレングリコール 400	3.5% w/v
	注射用の水、100%になるまでの添加量	

註

上記配合物は、製薬学の文献でよく知られている常法によって得ることができる。錠剤 (a) ~ (c) は、例え

100

ば酢酸フタル酸セルロースの被膜を得るための常法によって、腸溶性に被覆することができる。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年(1997)5月13日

【公開番号】特開平6-73025

【公開日】平成6年(1994)3月15日

【年通号数】公開特許公報6-731

【出願番号】特願平5-26577

【国際特許分類第6版】

C07D 239/94

A61K 31/505 ADU

【F1】

C07D 239/94 8615-4C

A61K 31/505 ADU 9454-4C

【手続補正書】

【提出日】平成8年7月15日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

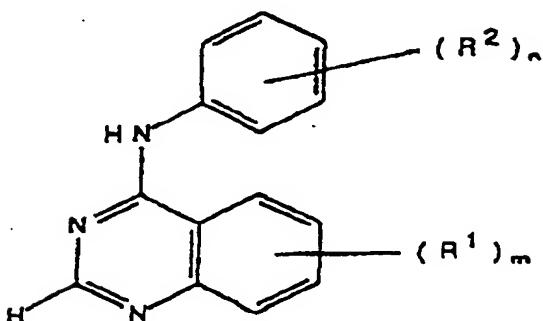
【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式I:



〔式中、mは、1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルボニル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル基、ヒドロキシアミノ基、C₁～C₄アルコキシアミノ基、C₂～C₄アルカノイルオキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₃アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ基、ビロリドン-1-イル基、ビペリジノ基、モルホリノ基、ビペラジン-1-イル基、4-C₁～C₄アルキルビペラジン-1-イル基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキ

ルスルホニル基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基(トリフルオロメチルを除く)、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N、N-ジ-[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジ-[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基、ビペリジノ-C₁～C₄アルキル基、モルホリノ-C₁～C₄アルキル基、ビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ビペラジン-1-イルビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、フェノキシ-C₁～C₄アルキル基、アニリノ-C₁～C₄アルキル基、フェニルチオ-C₁～C₄アルキル基、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲン-C₂～C₄アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、N、N-ジ-

— [C₁～C₄アルキル] カルバモイル—C₁～C₄アルコキシ基、アミノ—C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ—C₂～C₄アルコキシ基、ジ—[C₁～C₄アルキル] アミノ—C₂～C₄アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ—C₂～C₄アルカノイルオキシ基、C₁～C₄アルコキシ—C₂～C₄アルカノイルオキシ基、フニル—C₁～C₄アルコキシ基、フニノキシ—C₂～C₄アルコキシ基、アニリノ—C₂～C₄アルコキシ基、フニルチオ—C₂～C₄アルコキシ基、ビペリジノ—C₂～C₄アルコキシ基、モルホリノ—C₂～C₄アルコキシ基、ビペラジン—1—イル—C₂～C₄アルコキシ基、4—C₁～C₄アルキルビペラジン—1—イル—C₂～C₄アルコキシ基、ハロゲン—C₂～C₄アルキルアミノ基、ヒドロキシ—C₂～C₄アルキルアミノ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ—C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ—C₂～C₄アルキルアミノ基、カルボキシ—C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル—C₁～C₄アルキルアミノ基、カルバモイル—C₁～C₄アルキルアミノ基、N—C₁～C₄アルキルカルバモイル—C₁～C₄アルキルアミノ基、N、N—ジ—[C₁～C₄アルキル] カルバモイル—C₁～C₄アルキルアミノ基、アミノ—C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ—C₂～C₄アルキルアミノ基、ジ—[C₁～C₄アルキル] アミノ—C₂～C₄アルキルアミノ基、フニル—C₁～C₄アルキルアミノ基、フニノキシ—C₂～C₄アルキルアミノ基、アニリノ—C₂～C₄アルキルアミノ基、フニルチオ—C₂～C₄アルキルアミノ基、ビペラジン—1—イル—C₂～C₄アルキルアミノ基、カルボキシカルボニル—C₁～C₄アルキルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホンアミド基、3—フェニルウレイド基、2—オキソピロリジン—1—イル基、2, 5—ジオキソピロリジン—1—イル基、ハロゲン—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、カルボキシ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、カルバモイル—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、N—C₁～C₄アルキルカルバモイル—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、N、N—ジ—[C₁～C₄アルキル] カルバモイル—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、アミノ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルキルチオ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基またはジ—[C₁～C₄アルキル] アミノ—C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基または任意のアニリノ基、フニノキシ基またはフェニル基は、置換基R¹の中で、1個または2個のハロゲン置換基、C₁～C₄アル

キル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基を選択的に有してもよい；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ—[C₁～C₄アルキル] アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表し；この場合、4—(4'—ニドロキシアニリノ)—6—メトキシキナゾリン、4—(4'—ヒドロキシアニリノ)—6, 7—メチレンジオキシキナゾリン、4—(4'—ヒドロキシアニリノ)—6, 7, 8—トリメトキシキナゾリン、4—(4'—メトキシアニリノ)—8—メトキシキナゾリン、4—(4'—クココアニリノ)—8—メトキシキナゾリン、8—ヒドロキシ—4—(4'—メトキシアニリノ)キナゾリン、4—(4'—クロロアニリノ)—8—ヒドロキシキナゾリン、6—アミノ—4—(4'—アミノアニリノ)キナゾリン、4—アニリノ—6—メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4—アニリノ—6, 7—ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除くものとする】で示される、キナゾリン誘導体またはこれらの製薬学的に認容性の塩。

【請求項2】 付加的にR²が、C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ベンズアミド基またはC₂～C₄アルカノイル基を表し、この場合、記載されたベンズアミド基は、場合によっては、ハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1個または2個を有してもよい、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩。

【請求項3】 mが、1、2または3を表し、R¹が、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N—C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N—ジ—[C₁～C₄アルキル] カルバモイル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₃アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジ—[C₁～C₄アルキル] アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン—C₁～C₄アルキル基（トリフルオロメチルを除く）、ヒドロキシ—C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ—C₁～C₄アルキル基、カルボキシ—C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ—C₁～C₄アルキル基、カルバモイル—C₁～C₄アルキル基、カルボキシカルボニル—C₁～C₄アルキル基、カルバモイル—C₁～C₄アルキル基、N—C₁～C₄アルキルカルバモイル—C₁～C₄アルキル基、N、N—ジ—[C₁～C₄アルキル] —カルバモイル—C₁～C₄アルキル基、アミノ—C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基

ミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基またはジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハコゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基またはC₁～C₄アルコキシ置換基1個または2個を有していてもよく；nが、1または2を表し、R²が、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表し；この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩を除くものとする、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩。

【請求項4】 m が、1または2を表し、 R^1 は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基、ヒドロキシ-C $_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ-C $_1 \sim C_4$ アルキル基、アミノ-C $_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ-C $_1 \sim C_4$ アルキル基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ-C $_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ-C $_2 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ-C $_2 \sim C_4$ アルコキシ基、カルボキシ-C $_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル-C $_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基またはベンゼンスルホニアミド基を表し、この場合、記載された少なくとも2個の置換基は、場合によつては、1個または2個のハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基を有していてもよく； n が、1または2を表し、 R^2 が、それぞれ独立に

水素原子、ヒドロキシ基、ハコゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表し；この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩を除くものとする、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩。

【請求項5】 mが、1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、ウレイド基、メトキシカルボニル基、ニトキシカルボニル基、ヒドロキシアミノ基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロモメチル基、ジプロモメチル基、メトキシメチル基、ビペリジノメチル基、モルホリノメチル基、ビペラジン-1-イルメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、2-ヒドロキシエチルチオメチル基、アニリノメチル基、フェニルチオメチル基、シアノメチル基、2-プロモエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、3-エトキシプロポキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-メトキシアセトキシ基、ベンジルオキシ基、2-アニリノエトキシ基、2-ビペリジノエトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-(ビペラジン-1-イル)エトキシ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-メトキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、3-メトキシプロピルアミノ基、3-エトキシプロピルアミノ基、2-ジメチルアミノエチルアミノ基、2-ジエチルアミノエチルアミノ基、3-ジメチルアミノプロピルアミノ基、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ベンズアミド基、3

ーフニルウレイド基、2-クココアセトアミド基、2-オキソピリジン-1-イル基、2-ヒドロキシアセトアミド基、2-メトキシアセトアミド基または2-エトキシアセトアミド基を表し、nが、1または2を表し、R²が、それぞれ独立に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、メチル基またはニチル基を表し；この場合、4-(4'-クロコアニリノ)-8-メトキシキナゾリンおよび4-(4'-クロコアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリンを除くものとする、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩。

【請求項6】 (R¹)_mが、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6, 7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6, 7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6, 7-ジメトキシ基、6, 7-ジエトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6, 7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソプロポキシ基、6, 7-メチレンジオキシ基、6-ジメチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ基、6, 7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-(2-メトキシエトキシ)基、6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)基、6, 7-ジ-(2-メトキシエトキシ)基、7-(2-プロモエトキシ)-6-メトキシ基、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ基、6-(2-メトキシエチルアミノ)基、6-アセトアミド基、6-(2-クロロアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し；(R²)_nが、水素原子、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3', 4'-ジクロロ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチルを表す、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩基。

【請求項7】 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン、4-(3', 4'-ジクロロアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-ニトロアニリノ)キナゾリン、6, 7-ジエトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-クロロアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、6, 7-エチレンジオキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キ

ナゾリン、6-アミノ-7-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、4-(3'-メチルアニリノ)-6-ウレイドキナゾリンおよび6-(2-メトキシエトキシメチル)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンから選択されている、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

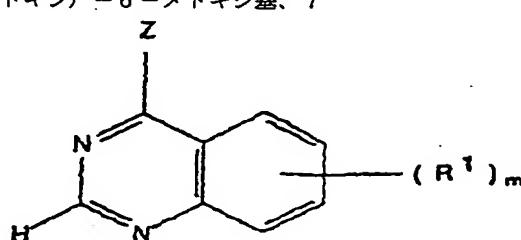
【請求項8】 $(R^1)_m$ が、6-ヒドロキシ基、7-ヒドロキシ基、6,7-ジヒドロキシ基、6-アミノ基、7-アミノ基、6-ウレイド基、6-トリフルオロメトキシ基、6-メチル基、6,7-ジメチル基、6-メトキシ基、7-メトキシ基、6,7-ジメトキシ基、6,7-ジエトキシ基、6-ヒドロキシ-7-メトキシ基、7-ヒドロキシ-6-メトキシ基、6-アミノ-7-メトキシ基、6-アミノ-7-メチルチオ基、5-アミノ-6,7-ジメトキシ基、6-メトキシ-7-イソプロポキシ基、6,7-メチレンジオキシ基、6,7-エチレンジオキシ基、6-メチルアミノ基、7-メチルアミノ基、6-ジメチルアミノ基、6-アミノ-7-メチルアミノ基、6-メトキシメチル基、6-ブロモメチル基、6-(2-メトキシエトキシメチル)基、6-シアノメチル基、6-メチルチオメチル基、6-フェニルチオメチル基、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ基、6,7-ジ-(2-ヒドロキシエトキシ)基、6-(2-ブロモエトキシ)基、6-(2-メトキシエトキシ)基、6,7-ジ-(2-メトキシエトキシ)基、7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ基、7-

-ベンジルオキシ-6-メトキシ基、6-(2-メトキシエトアミノ)基、6-アセトアミド基、6-ベンズアミド基、6-(2-クロコアセトアミド)基、6-(2-メトキシアセトアミド)基または7-(2-メトキシアセトアミド)基を表し； $(R^2)_n$ が、水素原子、4'-フルオロ基、3'-クロロ基、3'-ブロモ基、3',4'-ジクロロ基、4'-フルオロ-3'-クロロ基、3'-トリフルオロメチル基、4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチル基、3'-ニトロ基、3'-ニトロ-4'-クロロ基、3'-ニトロ-4'-フルオロ基または3'-メチル基を表す、請求項1に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

【請求項9】 6,7-ジ-(2-メトキシエトキシ)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン、6-ジメチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンおよび6-ベンズアミド-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンから選択されている、請求項1記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

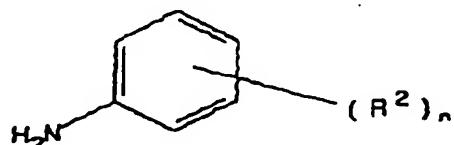
【請求項10】 6,7-ジメトキシ-4-(3'-ブロモアニリノ)キナゾリンである、請求項1～6および8項のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩。

【請求項11】 請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、式III：



III

【式中、Zは、置換可能な基を表す】で示されるキナゾリンを、式IV：



IV

で示されるアニリンと反応させ、式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適当な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項12】 請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、 R^1 または R^2 がヒドロキシ基を表す式Iの化合物を製造する際には、 R^1 または R^2 が $C_1\sim C_4$ アルコキシ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を分解し；式Iのキナゾリン誘導体の製

薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項13】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹またはR²がC₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹またはR²がC₁～C₄アルキルチオ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を酸化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項14】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がアミノ基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹がニトロ基を表す式Iのキナゾリン誘導体を還元し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項15】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がC₂～C₄アルカノイルアミノ基、置換C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ウレイド基、3-フェニルウレイド基またはベンズアミド基を表すかまたはR²がアセトアミド基またはベンズアミド基を表す式Iの化合物を製造する際には、R¹またはR²がアミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体をアシル化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項16】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がC₁～C₄アルコキシ基または置換C₁～C₄アルコキシ基を表すかまたはR¹がC₁～C₄アルキルアミノ基または置換C₁～C₄アルキルアミノ基を表す式Iの化合物を製造する際には、有利に、R¹がヒドロキシ基またはアミノ基を表す式Iのキナゾリン誘導体をアルキル化し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造

法。

【請求項17】 式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、R¹がカルボキシ置換基を表すかまたはカルボキシ基を含有する置換基を表す式Iの化合物の製造の際には、R¹がC₁～C₄アルコキシカルボニル置換基を表すかまたはC₁～C₄アルコキシカルボニル基を包含する置換基を表す式Iのキナゾリン誘導体を加水分解し；式Iのキナゾリン誘導体の製薬学的に認容性の塩が必要な場合には、常法を用いて記載された化合物と適當な酸との反応によって該塩を得ることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩の製造法。

【請求項18】 製薬学的に認容性の希釈剤または担持剤とともに、請求項1から10までのいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体または4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリンおよび4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの酸付加塩から選択されたキナゾリン誘導体を含有する医薬調剤。

【請求項19】 製薬学的に認容性の希釈剤または担持剤とともに、6, 7-ジメトキシ-4-(3'-ブロモアニリノ)キナゾリンである、請求項1～6および8項のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の酸付加塩から選択されたキナゾリン誘導体を含有する医薬調剤。

【請求項20】 抗癌作用を得るための医薬調剤において、請求項1から10までのいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体または4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩から選択されたキナゾリン誘導体またはこれらの製薬学的に認容性の塩を含有することを特徴とする、抗癌作用を得るための医薬調剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正内容】

【0018】 (式中、mは、1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アル

コキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバニ
イル基、N, N-ジ- [C₁～C₄アルキル] カルバニ
イル基、ヒドロキシアミノ基、C₁～C₄アルコキシア
ミノ基、C₂～C₄アルカノイルオキシアミノ基、トリ
フルオニメトキシ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C
4アルコキシ基、C₁～C₄アルキレンジオキシ基、C
1～C₄アルキルアミノ基、ジ- [C₁～C₄アルキ
ル] アミノ基、ピコリジン-1-イル基、ピペリジノ
基、モルホリノ基、ピペラジン-1-イル基、4-C₁
～C₄アルキルピペラジン-1-イル基、C₁～C₄アル
キルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C
1～C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン-C₁～C₄
アルキル基 (トリフルオロメチル基を除く) 、ヒドロキ
シ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオ
キシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ
C₁～C₄アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキ
ル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アル
キル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N-
C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキ
ル基、N, N-ジ- [C₁～C₄アルキル] カルバモイル
-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキ
ル基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキ
ル基、ジ- [C₁～C₄アルキル] アミノ-C₁～C₄アル
キル基、ピペリジノ-C₁～C₄アルキル基、モルホ
リノ-C₁～C₄アルキル基、ピペラジン-1-イル
-C₁～C₄アルキル基、4-C₁～C₄アルキルピペ
ラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ
C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～
C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アル
キル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C
1～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C
4アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アル
キルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C
2～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～
C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄
アルキル基、フェノキシ-C₁～C₄アルキル基、アニ
リノ-C₁～C₄アルキル基、フェニルチオ-C₁～C
4アルキル基、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲ
ン-C₂～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄
アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₂～
C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄
アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基、
C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アル
コキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、N-
C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アル
コキシ基、N, N-ジ- [C₁～C₄アルキル] カルバモイル
-C₁～C₄アルコキシ基、アミノ-C₂～C₄アル
コキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アル
コキシ基、ジ- [C₁～C₄アルキル] アミノ-C₂～C
4アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ基、ヒ

ドコキシ-C₂～C₄アルカノイルオキシ基、C₁～C
4アルコキシ-C₂～C₄アルカノイルオキシ基、フニ
ニル-C₁～C₄アルコキシ基、フニノキシ-C₂～C
4アルコキシ基、アニリノ-C₂～C₄アルコキシ基、
フニニルチオ-C₂～C₄アルコキシ基、ピペリジノ-
C₂～C₄アルコキシ基、モルホリノ-C₂～C₄アル
コキシ基、ピペラジン-1-イル-C₂～C₄アルコキ
シ基、4-C₁～C₄アルキルピペラジン-1-イル-
C₂～C₄アルコキシ基、ハロゲン-C₂～C₄アルキ
ルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミ
ノ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₂～C₄アル
キルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アル
キルアミノ基、カルボキシ-C₁～C₄アルキルアミ
ノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アル
キルアミノ基、カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミ
ノ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C
4アルキルアミノ基、N, N-ジ- [C₁～C₄アルキ
ル] カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、ア
ミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキ
ルアミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、ジ- [C₁～C
4アルキル] アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、フ
ニニル-C₁～C₄アルキルアミノ基、フニノキシ-C
2～C₄アルキルアミノ基、アニリノ-C₂～C₄アル
キルアミノ基、フェニルチオ-C₂～C₄アルキルア
ミノ基、C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アル
コキシカルボニルアミノ基、C₁～C₄アルキルスル
ホニルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホンア
ミド基、3-フェニルウレイド基、2-オキソピロリジ
ン-1-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イ
ル基、ハロゲン-C₂～C
4アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アル
カノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C
4アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C
2～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～
C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄
アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、ア
ニリノ-C₁～C₄アルキル基、フェニルチオ-C₁～C
4アルキル基、シアノ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲ
ン-C₂～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄
アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ基、ア
ニリノ-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アル
コキシ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C
4アルキルアミノ基、カルバモイル-C₂～C₄アル
カノイルアミノ基、アミノ-C₂～C₄アルカノ
イルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アル
カノイルアミノ基またはジ- [C₁～C₄アルキ
ル] アミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し、
この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼ
ンスルホンアミド置換基またはR¹置換基中の任意のア
ニリノ基、フェノキシ基またはフェニル基は、場合によ
ってはハロゲン置換基、C₁～C₄アルキル置換基または
C₁～C₄アルコキシ置換基または2個を有してい
てもよく；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ
独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフ
ルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁

～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基またはC₁～C₄アルキルスルホニル基を表し、この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン基、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6、7-メチレンジオキシキナゾリン基、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6、7、8-トリメトキシキナゾリン基、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン基、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン基、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン基、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン基、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン基、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはその塩酸塩および4-アニリノ-6、7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする】で示されるキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩が得られる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】本発明のもう1つの実施態様によれば、式I(但し、mが1、2または3を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ウレイド基、C₁～C₄アルコキシカルボニル基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₃アルキレンジオキシ基、C₁～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルキルスルフィニル基、C₁～C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン-C₁～C₄アルキル基(トリフルオロメチル基を除く)、ヒドロキシ-C₁～C₄アルキル基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、カルボキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルキル基、カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]-カルバモイル-C₁～C₄アルキル基、アミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₁～C₄アルキル基、モルホリノ-C₁～C₄アルキル基、ビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、4-C₁～C₄アルキルビペラジン-1-イル-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ

-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルアミノ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルキルチオ-C₁～C₄アルキル基、ハロゲン-C₂～C₄アルコキシ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₂～C₄アルカノイルオキシ-C₂～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルコキシ基、カルボキシ-C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₁～C₄アルコキシ基、カルバモイル-C₁～C₄アルコキシ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₁～C₄アルキルアミノ基、アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、ジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₂～C₄アルキルアミノ基、C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基、ベンゼンスルホンアミド基、ハロゲン-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、ヒドロキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、カルボキシ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルコキシカルボニル-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、カルバモイル-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、N-C₁～C₄アルキルカルバモイル-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、N、N-ジー[C₁～C₄アルキル]カルバモイル-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、アミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基、C₁～C₄アルキルアミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基またはジー[C₁～C₄アルキル]アミノ-C₂～C₄アルカノイルアミノ基を表し、この場合、記載されたベンズアミド置換基またはベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハロゲン置

換基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基または2個を有していてもよく；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を表し、この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする)のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩が得られる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正内容】

【0021】本発明のもう1つの実施態様によれば、式I(但し、mが、1または2を表し、R¹は、それぞれ独立にヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を表し、この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする)のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩が得られる。

ルホニル基、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基、アミノ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ- $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ヒドロキシ- $C_2 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル- $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ基、ベンズアミド基またはベンゼンスルホンアミド基を表し、この場合、ベンズアミド置換基およびベンゼンスルホンアミド置換基は、場合によってはハコゲン置換基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換基を有していてもよく；nは、1または2を表し、R²は、それぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、ジー [$C_1 \sim C_4$ アルキル] アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基または $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基を表し、この場合、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシアニリノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン、4-(4'-メトキシアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-メトキシキナゾリン、8-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシアニリノ)キナゾリン、4-(4'-クロロアニリノ)-8-ヒドロキシキナゾリン、6-アミノ-4-(4'-アミノアニリノ)キナゾリン、4-アニリノ-6-メチルキナゾリンまたはこれらの塩酸塩および4-アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリンまたはその塩酸塩は除外するものとする)のキナゾリン誘導体またはその製薬学的に認容性の塩が得られる。